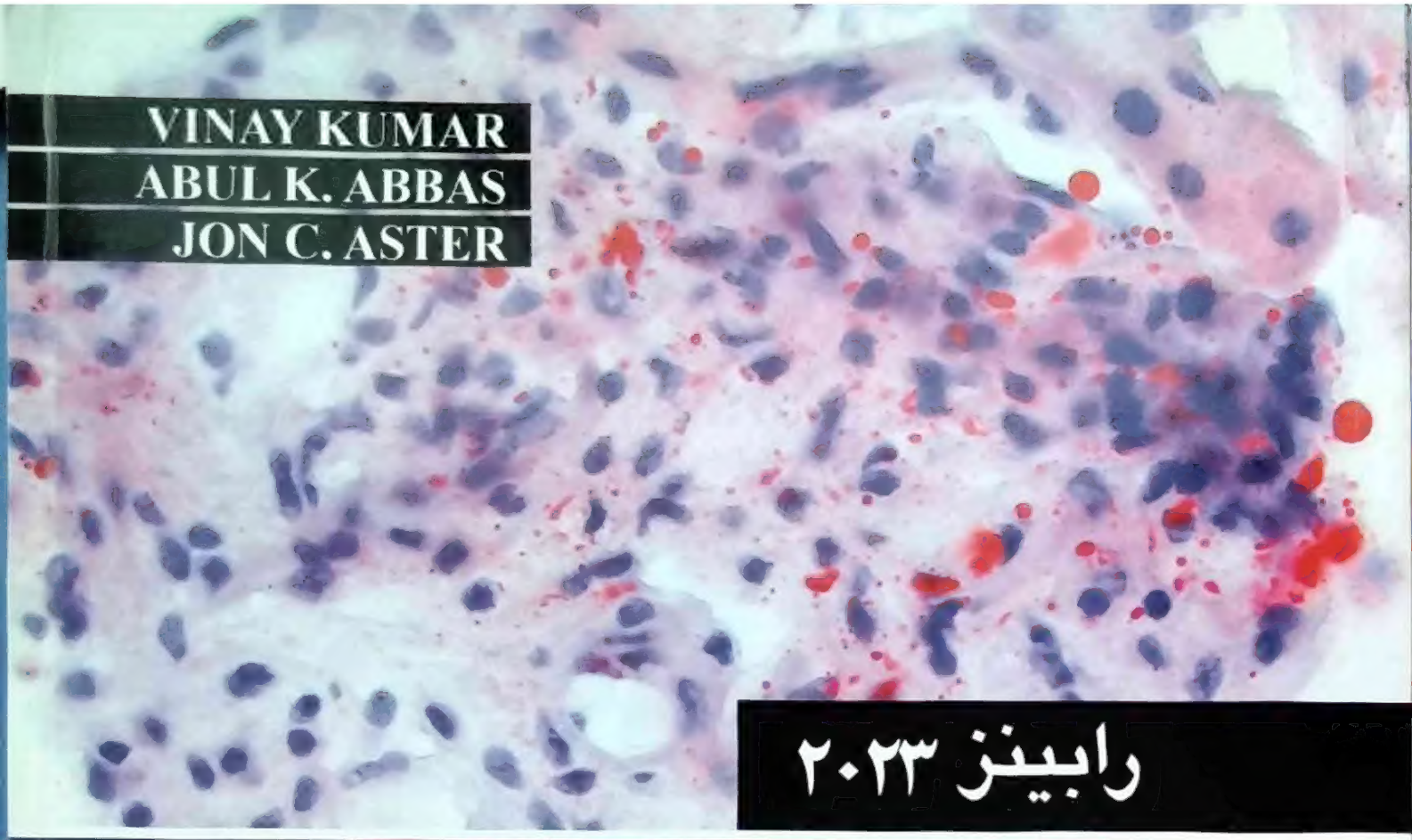


VINAY KUMAR
ABUL K. ABBAS
JON C. ASTER

رابینز ۲۰۲۳

آسیب شناسی پایه

عمومی

ترجمه (به ترتیب حروف الفبا):

دکتر مهدیس خزائیلی
استادیار گروه آسیب شناسی دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر امین رضوانی همدانی
بورد تخصصی آسیب‌شناسی

دکتر هانا صفار
دانشیار گروه آسیب شناسی دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر معصومه صفایی
استادیار گروه آسیب شناسی دانشگاه علوم پزشکی تهران

ویراستار:

دکتر امین رضوانی همدانی

M B S
Medical Basic Science

زندگی صحنه یکتای هنرمندی ماست

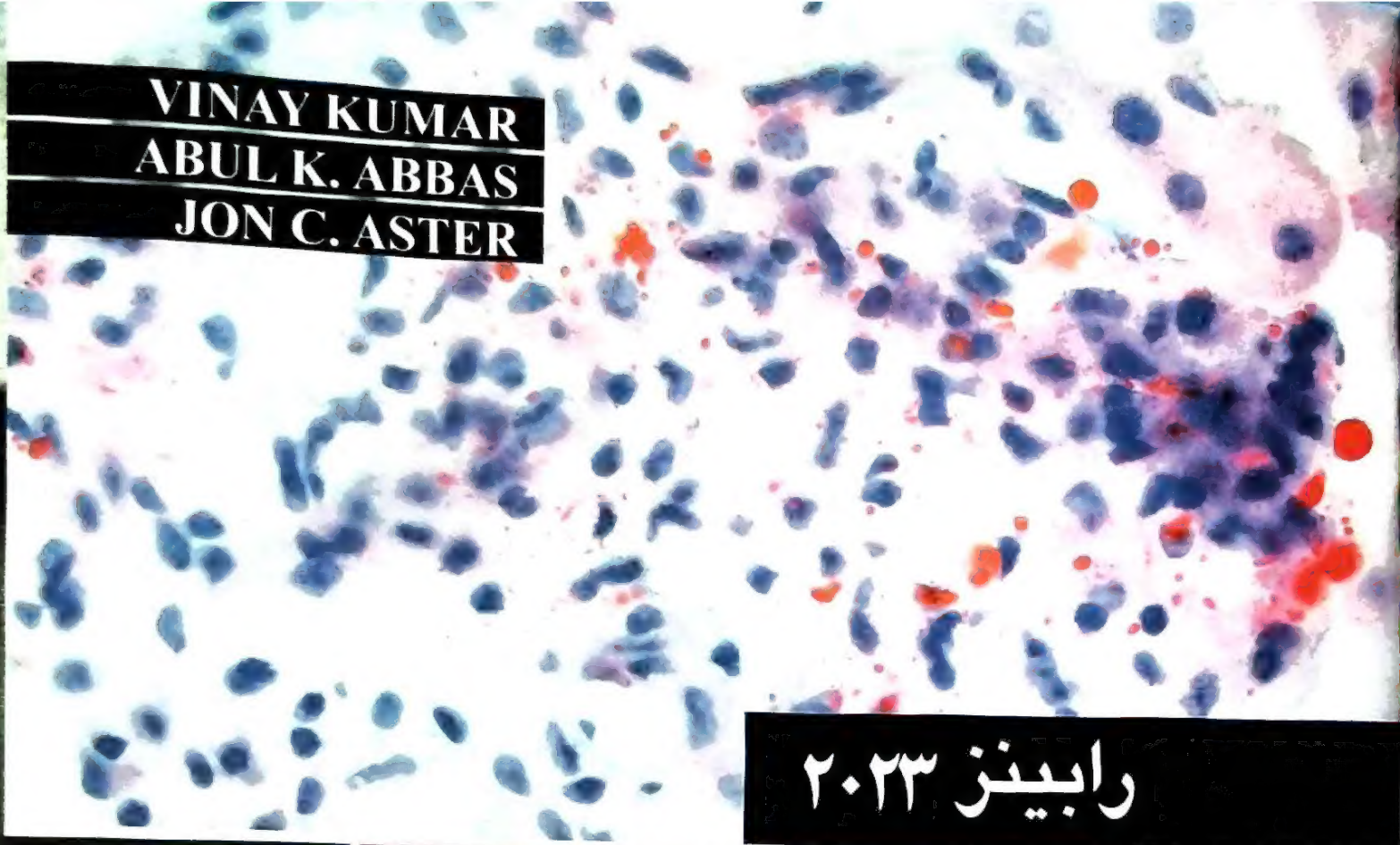
هر کسی نغمه خود خواند و از صحنه رود

صحنه پیوسته به جاست

خرم آن نغمه که مردم بسپارند به یاد

از اعضای هیات علمی - رزیدنت‌های پزشکی - پزشکان و دانشجویان پزشکی و دانشجویان PhD رشته‌های مرتبط با علوم پایه برای ترجمه و ویراستاری کتاب دعوت به همکاری می‌نماییم.

توجه: تمامی حقوق مادی و معنوی این اثر برای ناشر محفوظ است.
این کتاب مشمول قانون حمایت از مؤلفان، مصنفان و هنرمندان مصوب ۱۳۴۸/۱۱/۱۱ و قانون ترجمه و تکثیر کتب، نشریات و آثار صوتی مصوب ۱۳۵۰/۱۰/۶ می‌باشد.
بازنویسی، خلاصه برداری یا برداشت بخشی از متن، شکل‌ها یا جدول‌های کتاب و انتشار آن در قالب کتاب‌های ترجمه، تألیف، خلاصه، جزوه، تست یا نرم افزار بدون اجازه کتبی از ناشر، غیرقانونی و شرعاً حرام بوده و موجب پیگرد قانونی می‌شود.



VINAY KUMAR
ABUL K. ABBAS
JON C. ASTER

رابینز ۲۰۲۳

آسیب‌شناسی پایه

عمومی

ترجمه (به ترتیب حروف الفبا):

دکتر مهدیس خزائیلی
استادیار گروه آسیب شناسی دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر امین رضوانی همدانی
بورد تخصصی آسیب‌شناسی

دکتر هانا صفار
دانشیار گروه آسیب شناسی دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر معصومه صفایی
استادیار گروه آسیب شناسی دانشگاه علوم پزشکی تهران

ویراستار:

دکتر امین رضوانی همدانی

M B S
Medical Basic Science

عنوان و نام پدیدآور	:	آسیب‌شناسی پایه رابینز/ [ویراستار وینی کومار... و دیگران]؛ ترجمه امین رضوانی‌همدانی... [و دیگران]؛ ویراستار امین رضوانی‌همدانی.
مشخصات نشر	:	تهران: اندیشه رفیع، ۱۴۰۲.
مشخصات ظاهری	:	۴۵۰ ص.: مصور، جدول.
شابک	:	978-622-273-197-7
وضعیت فهرست نویسی	:	فیپا
یادداشت	:	ترجمه امین رضوانی‌همدانی، هانا صفار، معصومه صفائی، مهدیس خزائیلی.
یادداشت	:	کتاب حاضر ترجمه بخشی از کتاب" Robbins and kumar basic pathology,11th ed,2023" است.
یادداشت	:	عنوان دیگر: آسیب‌شناسی پایه رابینز(عمومی) ۲۰۲۳.
یادداشت	:	بالای عنوان: عمومی.
یادداشت	:	نمایه.
عنوان دیگر	:	آسیب‌شناسی پایه رابینز(عمومی) ۲۰۲۳.
موضوع	:	آسیب‌شناسی Pathology
شناسه افزوده	:	کومار، وینی، ۱۹۴۴ - م.
شناسه افزوده	:	Kumar, Vinay
شناسه افزوده	:	رضوانی همدانی، امین، ۱۳۵۸ -، مترجم، ویراستار
رده بندی کنگره	:	RB111
رده بندی دیویی	:	۶۱۶/۰۷
شماره کتابشناسی ملی	:	۹۳۱۳۷۲۳
اطلاعات رکورد کتابشناسی	:	فیپا

اندیشه رفیع

ناشر کتب علوم پزشکی

نام کتاب:	**آسیب‌شناسی پایه رابینز (عمومی) ۲۰۲۳**
مؤلف:	وینی کومار، ابول کی. عباس، جان سی. آستر، آندریا تی. دیروپ، آبجیت داس
ترجمه: (به ترتیب حروف الفبا)	دکتر مهدیس خزائیلی- دکتر امین رضوانی همدانی دکتر هانا صفار - دکتر معصومه صفایی
ویراستار:	دکتر امین رضوانی همدانی
ناشر:	*اندیشه رفیع*
حروفچینی و صفحه‌آرایی:	محمد بهمنی
نوبت چاپ:	اول - ۱۴۰۲
تیراژ:	۱۰۰
لیتوگرافی:	بهنورپرداز
چاپ:	نگرش
صحافی:	چاوش
شابک:	۹۷۸-۶۲۲-۲۷۳-۱۹۷-۷
قیمت:	۳۹۰۰۰۰ تومان

دفتر مرکزی: اندیشه رفیع

خیابان انقلاب - خیابان ۱۲ فروردین - خیابان شهدای ژاندارمری

مقابل اداره پست - ساختمان ۱۲۶ - طبقه دوم

تلفن: ۶۶۹۷۱۴۱۴ - ۶۶۹۷۸۵۵۷

نمایندگی های فروش

- کتابفروشی پردیس
- کتابکده حیام
- کتابفروشی شهر کتاب پزشکی
- کتابفروشی پارسا
- کتابفروشی کیا
- کتابفروشی مانی
- کتابفروشی رشد
- کتابفروشی رشد
- کتابسرای اندیشه
- کتابفروشی ولایت
- کتابفروشی پاپیروس
- کتابفروشی گنجینه
- کتابفروشی شرنگ
- کتابفروشی نابک
- معاونت پژوهشی جهاد دانشگاهی
- کتابفروشی کله کتاب
- کتابفروشی نشر و قلم
- کتابفروشی اندیشه
- کتابفروشی مژده
- کتابفروشی طاعتی
- کتب پزشکی اطباء
- کتابفروشی کسری
- کتب علوم پزشکی
- کتابفروشی ارسطو - اشراق
- کتابفروشی دانشمند
- کتابفروشی معین
- کتابفروشی بوردانش
- معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شیراز
- کتابفروشی حکیم
- کتابفروشی فانوس اندیشه
- کتابفروشی پاپیروس
- کتابفروشی دانشمند - جهان کتاب
- کتابفروشی شاهمرادی
- کتابفروشی جلالی
- کتابفروشی مجددانش
- کتابفروشی اوستا
- کتابفروشی جهاد دانشگاهی
- معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد
- کتابفروشی دانشجو - بوعلی
- خانه کتاب
- کتابفروشی آرمان
- کتابفروشی فدک

تقدیم به فروهر
فرزانهٔ ارجمند

زنده یاد دکتر مسلم بهادری

۱۳۰۵-۱۴۰۱ خورشیدی

استاد ممتاز آسیب شناسی
دانشکده پزشکی دانشگاه تهران

مقدمه مترجمان

بسمه تعالی

علم آسیب‌شناسی بدون تردید یکی از رشته‌های اصلی علم پزشکی است که ارتباط بین علوم پایه و بالینی را بیش از همهٔ علوم دیگر ممکن می‌سازد.

کتاب حاضر ترجمه ویرایش یازدهم آسیب‌شناسی رابینز است که سال‌هاست به عنوان یکی از کتب مرجع دانشجویان در دانشکده‌های پزشکی و پیراپزشکی سراسر دنیا مورد استفاده قرار می‌گیرد و مطالعهٔ آن حتی برای دستیاران و متخصصین پزشکی و سایر رشته‌ها نیز می‌تواند سودمند باشد.

در این ویرایش نسبت به ویرایش قبلی تغییراتی صورت گرفته از جمله فصل سلول (فصل ۱) و فصل بیماری‌های عفونی حذف شده‌اند و در مقابل مطالب متعددی خصوصاً در زمینهٔ مولکولی و ژنتیک اضافه شده‌اند. ضمن اینکه اشکال متعدد میکروسکوپ الکترونی نیز اضافه شده‌اند و همچنین در پایان هر فصل خلاصه‌ای از تست‌های آزمایشگاهی مربوطه ارائه شده است.

این کتاب توسط گروهی از اساتید و متخصصین آسیب‌شناسی دانشگاه علوم پزشکی تهران ترجمه شده است و سعی شده که کتاب با نثری روان و ساده و با رعایت امانت به زبان پارسی ترجمه گردد. امید است که مورد قبول خوانندگان گرامی قرار گیرد.

در پایان لازم است از استاد گرامی جناب آقای دکتر فرید آزموده اردلان که همواره راهنما و مشاور ما بوده‌اند و همچنین از انتشارات اندیشه رفیع که این کار به همت ایشان صورت گرفته قدردانی شود.

مترجمین

فهرست

فصل ۱ آسیب سلول، مرگ سلول و سازگاری (دکتر امین رضوانی همدانی) ۹

فصل ۲ التهاب و ترمیم (دکتر معصومه صفائی) ۴۷

فصل ۳ اختلالات همودینامیک، ترومبوآمبولی و شوک (دکتر معصومه صفائی) ۹۷

فصل ۴ بیماری‌های ژنتیکی و کودکان (دکتر مهدیس خزائیلی) ۱۳۵

بیماری‌های ژنتیکی ۱۴۲

بیماری‌های کودکان ۱۷۹

فصل ۵ بیماری‌های سیستم ایمنی (دکتر هانا صفار) ۲۱۳

فصل ۶ نئوپلازی (دکتر امین رضوانی همدانی) ۳۰۳

فصل ۷ بیماری‌های محیطی و تغذیه‌ای (دکتر مهدیس خزائیلی) ۳۸۳

واژه‌یاب ۴۴۵

۱

آسیب سلول، مرگ سلول و سازگاری

مطالب فصل

مقدمه‌ای بر آسیب‌شناسی
مروری بر پاسخ سلول به استرس و محرک‌های آسیب‌زا
علل آسیب سلول
توالی رویدادها در آسیب سلول و مرگ سلول
آسیب برگشت‌پذیر سلول
مرگ سلول
نکروز
الگوهای ریخت‌شناسی نکروز بافت
آپوپتوز
علل آپوپتوز
مکانیسم‌های آپوپتوز
اتوفاژی
مکانیسم‌های آسیب سلول و مرگ سلول
اختلال عملکرد و آسیب میتوکندری
استرس اکسیداتیو
تولید و حذف گونه‌های واکنشی اکسیژن
آسیب سلولی ناشی از گونه‌های واکنشی اکسیژن
آسیب غشاء
اختلال در هموستاز کلسیم
استرس شبکه اندوپلاسمی
آسیب DNA
مثال‌های آسیب‌شناسی بالینی از آسیب سلولی و نکروز
هیپوکسی و ایسکمی
آسیب ناشی از برقراری مجدد جریان
آسیب ناشی از سموم
سازگاری سلول با استرس
هیپرتروفی
هیپرپلازی
آتروفی
متاپلازی
تجمعات داخل سلولی و خارج سلولی
تجمعات داخل سلولی
رسوبات خارج سلولی: کلسیفیکاسیون پاتولوژیک
پیری سلول

مقدمه‌ای بر آسیب‌شناسی

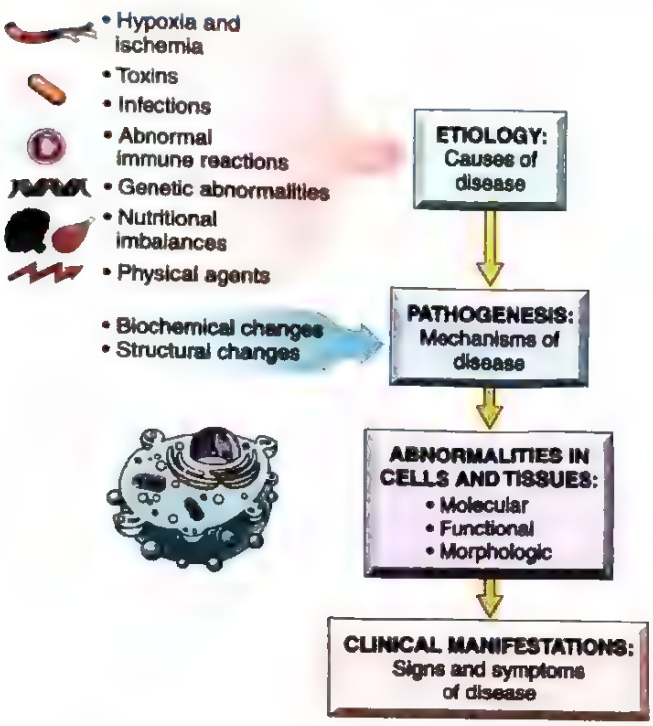
علم آسیب‌شناسی به درک علل بیماری و تغییرات مربوطه در سلول‌ها، بافت‌ها و ارگان‌ها می‌پردازد که منجر به بروز علایم و نشانه‌ها در بیمار می‌گردند. بنابراین، آسیب‌شناسی پایهٔ علمی برای طب عملی را فراهم می‌سازد. دو اصطلاح مهم که دانشجویان در طی مطالعه آسیب‌شناسی و پزشکی با آنها مواجه می‌شوند عبارتند از:

- اتیولوژی شامل علل زمینه‌ای و عوامل تغییر دهنده‌ای است که سبب آغاز و پیشرفت بیماری می‌شوند. امروزه مشخص شده است که بسیاری از بیماری‌های شایع نظیر فشارخون بالا، دیابت و سرطان حاصل مجموعه‌ای از استعداد ژنتیکی ارثی و عوامل محیطی مختلف می‌باشند. درک عوامل ژنتیکی و محیطی که زمینه‌ساز بیماری‌ها هستند، مبحثی مهم را در پزشکی مدرن ایجاد کرده است.

- بیماریزایی[1] به مراحل ایجاد یک بیماری شامل عامل محرک اولیه تا تغییرات سلولی و مولکولی اشاره می‌کند که مجموعاً سبب تغییرات ساختاری و عملکردی مشخصهٔ یک بیماری خاص می‌شوند. بنابراین اتیولوژی به این مسئله اشاره دارد که «چرا» یک بیماری ایجاد می‌شود و بیماریزایی توضیح می‌دهد که یک بیماری «چگونه» روی می‌دهد (شکل ۱-۱).

تعیین اتیولوژی و بیماریزایی نه تنها برای درک بیماری ضروری است بلکه اساس شروع یک درمان منطقی مؤثر را نیز تشکیل می‌دهد. امروزه مشخص شده است که حتی بیماری‌هایی که تظاهرات بالینی مشابه نشان می‌دهند (مثلاً سرطان‌های یک عضو خاص) تفاوت‌های مولکولی مهمی را در افراد مختلف نشان می‌دهند (مثلاً جهش‌ها، تغییرات اپی‌ژنتیکی). این موفقیت سبب ایجاد شاخهٔ طب دقیق (یا شخصی شده) گشته است که در آن درمان بیماری در هر فرد به صورت خاص صورت می‌گیرد و نه صرفاً درمان کلی بیماری.

متخصصین آسیب‌شناسی به منظور رسیدن به تشخیص و هدایت درمان در امور بالینی، تغییرات ایجاد شده در نمای ظاهری یا میکروسکوپی سلول‌ها و بافت‌ها (ریخت‌شناسی یا مورفولوژی) و اجزای آنها (مثل ژن‌ها و پروتئین‌ها) و تغییرات بیوشیمیایی در مایعات بدن (مثل خون و ادرار) را تعیین می‌کنند. شناسایی این تغییرات در بافت‌های بیمار در تشخیص و تعیین پیش‌آگهی و درمان مناسب کمک کننده است.



شکل ۱-۱. مراحل ایجاد بیماری. تنها برخی از علل (اتیولوژی‌های) اصلی نمایش داده شده‌اند.

مروری بر پاسخ سلول به استرس و محرک‌های آسیب‌زا

سلول‌ها فعالانه با محیط خود تعامل دارند و به طور دائم ساختار و عملکرد خود را برای تطابق با نیازهای در حال تغییر و استرس‌های خارج سلولی تنظیم می‌نمایند، به طوری که سلول در وضعیت نسبتاً ثابتی باقی می‌ماند. این فرآیند «هومئوستازی» نامیده می‌شود. هنگامی که سلول‌ها با استرس‌های فیزیولوژیک مواجه می‌شوند یا تحت تأثیر شرایط بالقوه آسیب‌رسان قرار می‌گیرند، می‌توانند سازگاری حاصل کنند و به یک وضعیت پایدار جدید برسند تا قابلیت حیات و عملکرد خود را حفظ نمایند. چنانچه قابلیت سازگاری اشباع شود یا اینکه استرس خارجی ذاتاً مضر یا شدید باشد آسیب سلولی رخ می‌دهد (شکل ۲-۱). آسیب در محدوده خاصی برگشت‌پذیر بوده و هموستاز برقرار می‌شود، ولی اگر آسیب، مداوم یا شدید باشد، آسیب برگشت‌ناپذیر و مرگ سلول‌های مبتلا اتفاق می‌افتد. مرگ سلول یکی از اساسی‌ترین وقایع در سیر بیماری محسوب می‌شود.

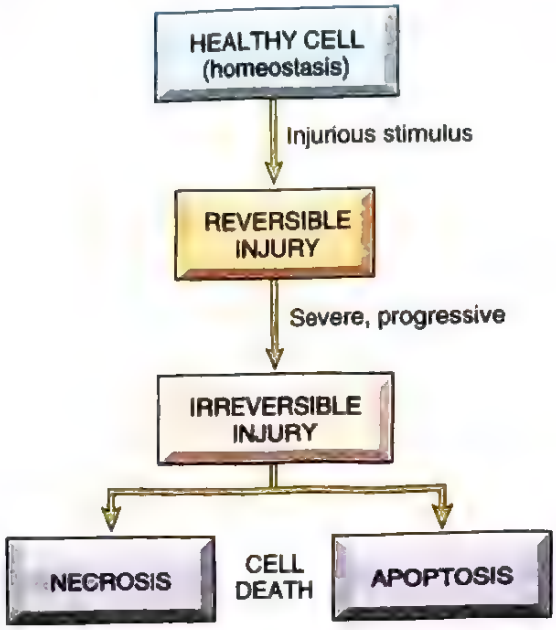
با توجه به اینکه آسیب به سلول اساس تمام بیماری‌هاست، در این فصل ما ابتدا علل، مکانیسم‌ها و تبعات انواع اشکال آسیب حاد سلولی را مورد بحث قرار می‌دهیم که شامل آسیب برگشت‌پذیر و مرگ سلول می‌باشد. سپس به سازگاری سلول در برابر استرس می‌پردازیم و در نهایت دو فرآیند دیگر را که سلول‌ها و بافت‌ها را تحت تأثیر خود قرار می‌دهند، یعنی «تجمع مواد غیرطبیعی» و «پیری سلولی» را مورد بحث قرار می‌دهیم.

علل آسیب سلول

علل اصلی آسیب سلولی در یکی از گروه‌های زیر قرار می‌گیرند:

- **هیپوکسی و ایسکمی.** هیپوکسی به معنی کمبود اکسیژن و ایسکمی به معنی کاهش خونرسانی است و جزء شایع‌ترین

1- Pathogenesis

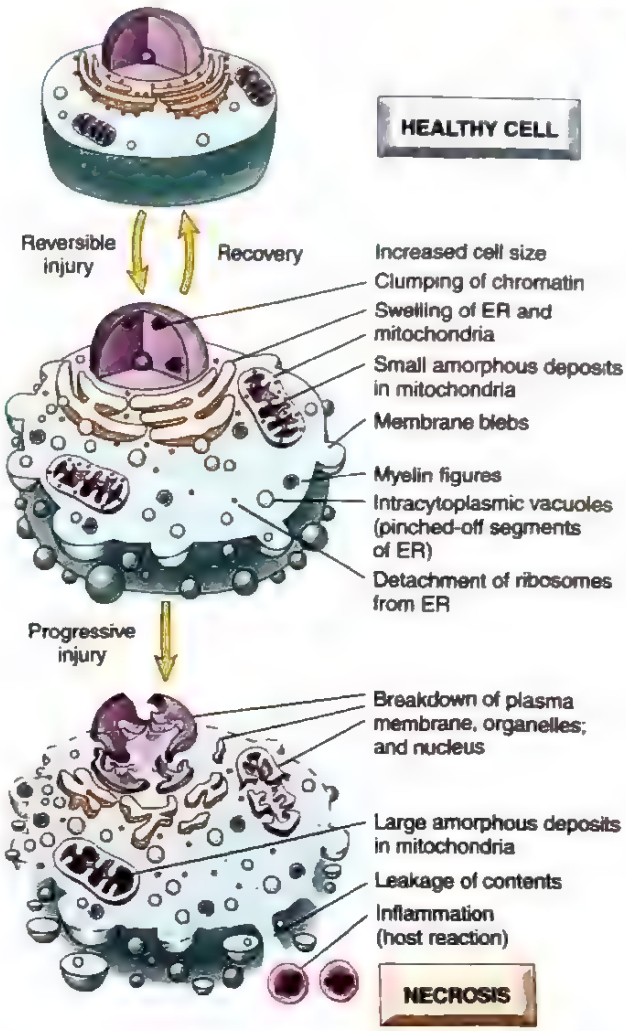


شکل ۲-۱. توالی آسیب برگشت‌پذیر سلول و مرگ سلول.

علل آسیب سلول به شمار می‌روند. هر دو سبب محرومیت بافت از اکسیژن می‌شوند که مولکول اساسی برای تولید انرژی جهت عملکرد سلولی و بقای آن می‌باشد و در ایسکمی علاوه بر آن، منابع تغذیه‌ای سلول کاهش می‌یابد. شایع‌ترین علت هیپوکسی، ایسکمی ناشی از انسداد شریانی است. البته کمبود اکسیژن می‌تواند ناشی از اکسیژناسیون ناکافی خون در بیماری‌های ریوی مختلف باشد و یا در اثر کاهش ظرفیت حمل اکسیژن در خون ایجاد شود، مانند آنچه در کم‌خونی با علل مختلف رخ می‌دهد.

- **سموم.** ما روزانه در محیط اطراف با عوامل بالقوه سمی مواجه می‌شویم، که شامل آلاینده‌های هوا، حشره‌کش‌ها، مونوکسید کربن، آزبست، دود سیگار، اتانول و داروها می‌باشند. بسیاری از داروها می‌توانند در بیماران مستعد حتی با دوزهای درمانی و در بسیاری از افراد در صورت استفاده بیش از حد یا نابه‌جا سبب آسیب سلولی یا بافتی شوند (فصل ۷).
- **عوامل عفونی.** تمام انواع پاتوژن‌های بیماریزا شامل ویروس‌ها، باکتری‌ها، قارچ‌ها و تک‌یاخته‌ها با مکانیسم‌های متفاوتی به سلول آسیب می‌رسانند، به عنوان مثال از طریق رهاسازی سموم و تحریک واکنش‌های ایمنی مضر.
- **واکنش‌های ایمونولوژیک.** اگرچه سیستم ایمنی از بدن در برابر میکروب‌های بیماری‌زا دفاع می‌کند، با این وجود واکنش‌های ایمنی می‌توانند منجر به آسیب سلولی و بافتی شوند. نمونه‌های آن عبارتند از واکنش‌های خودایمنی در برابر بافت‌های خودی، واکنش‌های آلرژیک در برابر ترکیبات محیطی و پاسخ‌های ایمنی بیش از حد یا مزمن در برابر میکروب‌ها (فصل ۵). در تمامی این وضعیت‌ها، پاسخ‌های ایمنی سبب برانگیخته‌شدن واکنش‌های التهابی می‌شوند که به سلول‌ها و بافت‌ها آسیب می‌رسانند.
- **اختلالات ژنتیکی.** برخی ناهنجاری‌های کروموزومی یا جهش‌ها ممکن است باعث تغییرات پاتولوژیکی شوند که می‌توانند مانند ناهنجاری‌های مادرزادی همراه با سندرم داون واضح و آشکار بوده و یا مانند جایگزینی یک اسید آمینه منفرد در هموگلوبین به صورت بیماری کم‌خونی داسی‌شکل، جزئی و خفیف باشند (فصل ۴). جهش‌ها می‌توانند از طریق کاهش عملکرد پروتئین (مثل آنزیم‌ها در خطاهای مادرزادی متابولیسم) یا افزایش عملکرد یک پروتئین یا تجمع DNA آسیب دیده یا پروتئین‌هایی که به صورت نادرستی پیچ خورده‌اند، سبب آسیب سلولی شوند. جهش‌ها نقش اساسی در ایجاد سرطان دارند (فصل ۶).
- **عدم تعادل تغذیه‌ای.** عدم کفایت پروتئین-کالری یکی از علل عمده آسیب سلولی به شمار می‌رود و کمبود برخی از ویتامین‌های خاص حتی در کشورهای پیشرفته با استانداردهای بالای زندگی، چندان ناشایع نیست (فصل ۷). از سوی دیگر، دریافت بیش از حد مواد غذایی می‌تواند سبب چاقی شده و به علاوه یکی از عوامل زمینه‌ساز مهم در بسیاری از بیماری‌ها نظیر دیابت شیرین نوع ۲ و آترواسکلروز محسوب می‌شود.
- **عوامل فیزیکی.** تروما، دماهای خیلی بالا یا خیلی پایین، پرتوتابی، شوک الکتریکی و تغییرات ناگهانی در فشار اتمسفر هوا همگی دارای آثار گسترده‌ای روی سلول‌ها می‌باشند (فصل ۷).

با این مقدمه، ما وارد مبحث شکل‌گیری آسیب سلول و تظاهرات مورفولوژیک آن می‌شویم و سپس مکانیسم‌های بیوشیمیایی آسیب ناشی از عوامل آسیب‌رسان مختلف را مورد بررسی قرار می‌دهیم.



شکل ۳-۱. آسیب برگشت‌پذیر سلول و نکروز. تغییرات سلولی اساسی مشخصه آسیب برگشت‌پذیر سلول و نکروز به تصویر کشیده شده‌اند. اگر محرک آسیب‌رسان برداشته نشود، آسیب برگشت‌پذیر سلول، به نکروز ختم می‌شود.

توالی رویدادها در آسیب سلول و مرگ سلول

با وجود اینکه عوامل آسیب‌رسان مختلف با مکانیسم‌های بیوشیمیایی متفاوتی به سلول آسیب می‌رسانند توالی تغییرات ریخت‌شناسی و ساختاری ایجاد شده در اغلب؛ انواع سلول‌ها، روندی یکسان و کلیشه‌ای را دنبال می‌کند.

آسیب برگشت‌پذیر سلول

آسیب برگشت‌پذیر مرحله‌ای از آسیب سلولی است که با برطرف‌شدن عامل آسیب‌رسان، ریخت‌شناسی و عملکرد تغییر یافته سلول آسیب دیده می‌تواند به وضعیت طبیعی بازگردد (شکل ۳-۱). در آسیب برگشت‌پذیر، سلول و ارگانل‌های درون سلولی به دلیل جذب آب متورم می‌شوند، زیرا پمپ‌های یونی وابسته به انرژی در غشاء پلاسمایی از کار می‌افتند. در برخی از انواع آسیب، اندامک‌های تخریب شده و لیپیدها درون سلول‌های آسیب دیده تجمع می‌یابند.

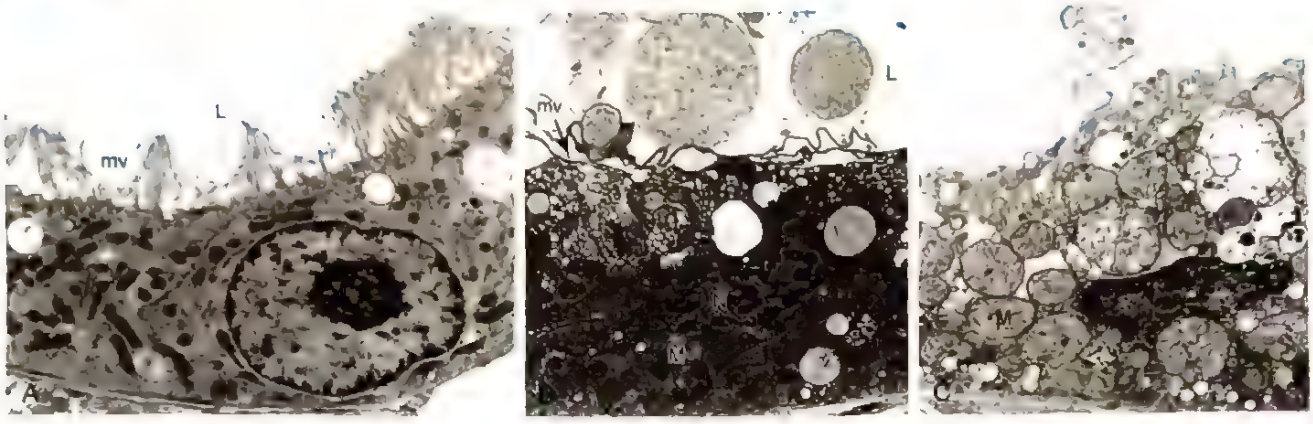
ریخت‌شناسی

دو تغییر اصلی در ریخت‌شناسی مرتبط با آسیب برگشت‌پذیر سلول عبارتند از تورم سلولی و تغییر چربی.

- **تورم سلولی** (شکل ۴B-۱) معمولاً در آسیب ناشی از هیپوکسی، سموم و سایر علل مشاهده می‌شود. این تغییر ممکن است با میکروسکوپ نوری (زیرا در فرآیند تهیه بافتی، مایع از سلول خارج می‌شود) به سختی قابل تشخیص باشد؛ ولی معمولاً در مشاهده کل یک ارگان واضح‌تر است. وقتی سلول‌های زیادی در یک ارگان دچار تورم شوند، رنگ‌پریدگی (به دلیل فشرده‌شدن مویرگ‌ها)، افزایش تورگور و افزایش وزن مشاهده می‌گردد. در بررسی میکروسکوپی ممکن است واکوئل‌های کوچک و روشن در داخل سیتوپلاسم دیده شود که نشان‌دهنده قطعات متسع و کنده شده از شبکه اندوپلاسمی می‌باشند. این الگوی آسیب غیرکشنده، گاهی **تغییر هیدروپیک**[1] یا **دژنراسیون واکوئلی**[2] نامیده می‌شود.
- **تغییر چربی** با ظهور واکوئل‌های چربی در سیتوپلاسم آشکار می‌شود. این تغییر عمدتاً در ارگان‌هایی مشاهده می‌شود که در متابولیسم چربی دخالت دارند (مثل کبد) و بنابراین در فصل ۱۴ مورد بحث قرار گرفته‌اند.

سیتوپلاسم سلول‌های آسیب دیده همچنین ممکن است قرمزتر (ائوزینوفیلیک به معنی رنگ قرمز در رنگ‌آمیزی ائوزین، حرف E در رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین [H&E]) شود. این تغییر با پیشرفت به سمت نکروز واضح‌تر می‌شود (در قسمت‌های بعدی توضیح داده شده است). سایر تغییرات داخل سلولی مرتبط با آسیب سلول که در میکروسکوپ الکترونی به بهترین وجه مشاهده می‌شوند (شکل میکروسکوپ الکترونی ۱-۱) عبارتند از ۱) تغییرات

1- Hydropic change
2- Vacuolar degeneration



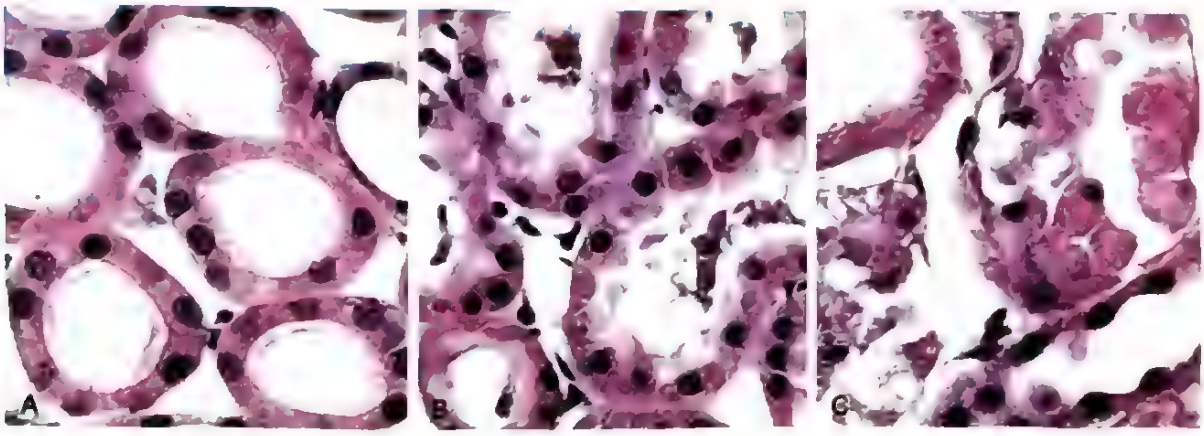
شکل ۱-e۱. خصوصیات فراساختاری آسیب سلولی برگشت‌پذیر و برگشت‌ناپذیر (نکروز) در یک کلیه خرگوش. A. تصویر میکروسکوپ الکترونی از یک سلول اپی‌تلیال طبیعی از توبول پروگزیمال کلیه. توجه کنید که میکروویلی‌های فراوان سطح لومینال را می‌پوشاند. B. سطح اپی‌تلیوم توبول پروگزیمال نشان‌دهندهٔ آسیب اولیه سلولی ناشی از برقراری مجدد جریان خون به دنبال ایسکمی است. میکروویلی‌ها از دست رفته و در رأس سیتوپلاسم خود فرورفته‌اند. حباب‌ها تشکیل شده‌اند و به سمت مجرا بیرون زده‌اند. میتوکندری‌ها (M) در طول زمان ایسکمی متورم شده‌اند و در صورت برقراری مجدد جریان خون آنها به سرعت متراکم می‌شوند و پر از الکترون می‌گردند. C. سلول‌های توبول پروگزیمال آسیب تأخیری را نشان می‌دهند که انتظار می‌رود غیرقابل بازگشت باشد. توجه کنید که میتوکندری‌های کاملاً متورم حاوی رسوبات غنی از الکترون هستند که حاوی پروتئین و کلسیم رسوب یافته می‌باشند. تصویر با وضوح بیشتر از سلول، غشاء پلاسمایی تخریب شده و تورم و قطعه‌قطعه شدن اندامک‌ها را نشان می‌دهد.

غشاء پلاسمایی نظیر ایجاد حباب، صاف‌شدگی و تغییر شکل میکروویلی‌ها و سست‌شدن اتصالات بین سلولی، ۲) تغییرات میتوکندریایی نظیر تورم و پدیدارشدن تراکم‌های بی‌شکل غنی از فسفولیپید، ۳) اتساع شبکه اندوپلاسمی همراه با کنده‌شدن ریبوزوم‌ها و جداشدن پلی‌زوم‌ها، ۴) تغییرات هسته‌ای نظیر تجمع کروماتین. ممکن است **«اشکال میلینی»**[1] در سیتوپلاسم ظاهر شوند. اشکال میلینی تجمعات فسفولیپیدی هستند که مشابه غلاف میلین بوده و از غشاء سلولی تخریب شده حاصل می‌شوند.

در برخی شرایط، محرک‌های بالقوه آسیب‌رسان، تغییرات خاصی را در اندامک‌های سلولی نظیر شبکه اندوپلاسمیک (ER) ایجاد می‌کنند. شبکه اندوپلاسمیک صاف در متابولیسم مواد شیمیایی مختلفی مثل الکل و داروهایی مانند باربیتورات‌ها (فصل ۷) دخیل است و سلول‌های در معرض این مواد شیمیایی، هیپرتروفی ER صاف را به عنوان یک پاسخ تطبیقی نشان می‌دهند که می‌تواند نتایج عملکردی مهمی به دنبال داشته باشد. سلول‌هایی که با یک دارو سازگاری یافته‌اند، در متابولیزه کردن سایر ترکیباتی که توسط همان سیستم متابولیزه می‌شوند نیز کارایی بیشتری خواهند داشت. بنابراین بیمارانی که ضمن مصرف فنوباربیتال برای صرع، میزان مصرف الکل خود را نیز افزایش دهند، ممکن است سطح داروی ضد تشنج آنها به علت افزایش فعالیت شبکه اندوپلاسمی صاف ناشی از الکل، به پایین‌تر از سطح درمانی کاهش یابد.

اگر مواجهه با عامل آسیب‌رسان، مداوم یا بیش از حد باشد، سلول آسیب دیده از «نقطه بدون بازگشت» عبور می‌کند و دچار مرگ سلولی می‌شود که مشخصاً با نکروز نمایان می‌شود. هر چند که نمای ریخت‌شناسی و بیوشیمیایی قطعی مرتبط با برگشت‌ناپذیری وجود ندارد، سه پدیده به طور ثابتی مشخص کننده برگشت‌ناپذیری هستند: ناتوانی در بازگشت عملکرد میتوکندریایی (فسفریلاسیون اکسیداتیو و تولید آدنوزین تری‌فسفات [ATP]) حتی پس از برطرف شدن آسیب اولیه، از بین رفتن عملکرد و ساختار غشاء پلاسمایی و غشاهای داخل سلولی و از دست رفتن تمامیت ساختاری DNA و کروماتین. همان‌طور که بعداً به تفصیل خواهد آمد، آسیب به غشاهای لیزوزومی سبب تجزیه آنزیمی سلول آسیب دیده و در نهایت منجر به نکروز می‌شود.

1- Myeline figures



شکل ۴-۱. تغییرات ریخت‌شناسی در آسیب سلولی برگشت‌پذیر و برگشت‌ناپذیر (نکروز). A. توبول‌های کلیه طبیعی با سلول‌های اپی‌تلیال زنده B. در مراحل اولیه (برگشت‌پذیر) آسیب ایسکمیک، حباب‌های سطحی، افزایش ائوزینوفیلی سیتوپلاسم و تورم برخی از سلول‌ها مشاهده می‌شود. C. آسیب نکروتیک (برگشت‌ناپذیر) سلول‌های اپی‌تلیال با از دست دادن هسته، قطعه قطعه شدن سلول و نشت محتویات آن.

مرگ سلول

وقتی سلول‌ها دچار آسیب می‌شوند، بسته به ماهیت و شدت عامل آسیب‌رسان، با مکانیسم‌های متفاوتی می‌میرند (جدول ۱-۱).

- نکروز. اختلالات شدید نظیر فقدان اکسیژن و منابع غذایی و نیز آثار سموم سبب بروز مرگی سریع و غیرقابل کنترل می‌شوند که مرگ سلولی «ناگهانی»[1] نامیده می‌شود. تظاهر ریخت‌شناسی مرگ سلولی ناگهانی به صورت نکروز است (*necros* در زبان یونانی به معنی مرگ است). در بسیاری از آسیب‌های شایع نظیر آسیب‌های ناشی از ایسکمی، تماس با سموم، عفونت‌های مختلف و تروما، نکروز مسیر اصلی مرگ سلول به شمار می‌رود. نکروز به عنوان نتیجه نهایی اجتناب‌ناپذیر در آسیب‌های شدید و مافوق تحمل سلول محسوب می‌شود و گمان نمی‌رود که توسط سیگنال‌های اختصاصی یا مکانیسم‌های بیوشیمیایی تنظیم شود. به عبارت دیگر نکروز رخ می‌دهد، زیرا آسیب ایجاد شده بسیار شدیدتر از آن است که سلول ترمیم شود و یا زنده بماند.
- آپوپتوز. برعکس، زمانی که سلول‌ها بایستی بدون تحریک واکنش ایمنی میزبان حذف شوند، مسیرهای مولکولی دقیقی فعال می‌شوند که سبب مرگ برنامه‌ریزی شدهٔ سلولی می‌شوند که آپوپتوز نام دارد (جدول ۱-۱). آپوپتوز براساس مسیرهای بیوشیمیایی و ژنی تعریف شده صورت می‌گیرد و باید قبل از شروع، به صورت دقیق کنترل شود زیرا اگر این فرآیند شروع شود، غیرقابل بازگشت است.

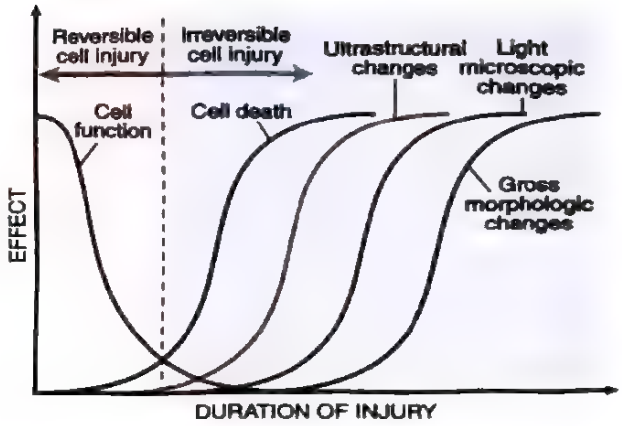
بنابراین مرگ برنامه‌ریزی شده نام دارد. کشف مرگ برنامه‌ریزی شده، یک انقلاب بود زیرا نشان داد که مرگ سلولی می‌تواند فرایندی هدفمند و کاملا تحت کنترل باشد. آپوپتوز فرآیندی است که طی آن سلول‌های دچار انواع اختلالات درونزاد از بین می‌روند و پاکسازی قطعات سلول‌های مرده بدون برانگیخته شدن واکنش التهابی انجام می‌گیرد. در شرایط پاتولوژیک این نوع خودکشی «تمیز» سلولی زمانی رخ می‌دهد که DNA یا پروتئین‌های سلول در حدی فراتر از توان ترمیم، آسیب دیده‌اند و یا سلول از پیام‌های ضروری بقا محروم شده است. البته برخلاف نکروز که همواره نشان‌دهنده فرآیندی پاتولوژیک است، آپوپتوز در بافت‌های سالم هم روی می‌دهد و لزوماً با آسیب پاتولوژیک سلولی همراهی ندارد. مثلاً، آپوپتوز در مسیر تکامل طبیعی، سلول‌های ناخواسته را از بین می‌برد و تعداد سلول‌ها را ثابت نگه می‌دارد. این شکل از مرگ سلولی فیزیولوژیک، مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده نیز نامیده می‌شود.

لازم به ذکر است که عملکرد سلول ممکن است خیلی پیش از اینکه مرگ سلول اتفاق بیفتد، از دست برود و تغییرات ریخت‌شناسی آسیب (یا مرگ) سلول با یک فاصله زمانی پس از اختلال در عملکرد و قابلیت حیات سلول پدیدار می‌شود (شکل ۵-۱). به عنوان مثال سلول‌های میوکارد

1- Accidental

جدول ۱-۱. ویژگی‌های نکروز و آپوپتوز

ویژگی	نکروز	آپوپتوز
اندازه سلول	افزایش یافته (تورم)	کاهش یافته (چروکیدگی)
هسته	پیکنوز ← کاریورکسی ← کاریولیز	قطعه‌قطعه‌شدن به قطعاتی به اندازه نوکلئوزوم
غشاء پلاسمایی	از هم گسیخته	دست نخورده، تغییر در ساختار، مخصوصاً در جهت‌گیری لیپیدها
محتویات سلول	هضم آنزیمی، ممکن است به بیرون از سلول نشت پیدا کنند.	دست نخورده، ممکن است به صورت اجسام آپوپتوزی آزاد شوند.
التهاب همراه	شایع	خیر
نقش فیزیولوژیک یا پاتولوژیک	همواره پاتولوژیک (ناشی از آسیب سلولی برگشت‌ناپذیر)	اغلب فیزیولوژیک، ابزار از بین‌بردن سلول‌های نامطلوب؛ ممکن است پاتولوژیک باشد، به دنبال بعضی از انواع آسیب سلول مخصوصاً آسیب DNA و پروتئین



شکل ۵-۱. ارتباط بین عملکرد سلولی، مرگ سلولی و تغییرات ریخت‌شناسی مرتبط با آسیب سلولی. توجه داشته باشید که پس از بروز آسیب، سلول‌ها ممکن است به سرعت عملکرد خود را از دست بدهند، هر چند که هنوز زنده‌اند و دچار آسیب بالقوه برگشت‌پذیر شده‌اند. اگر مدت زمان آسیب طولانی‌تر شود نهایتاً ممکن است آسیب برگشت‌ناپذیر و مرگ سلول رخ دهد. همچنین توجه داشته باشید که مرگ سلول به طور معمول قبل از تغییرات ریخت‌شناسی فراساختاری، میکروسکوپ نوری و تغییرات ظاهری قابل رؤیت اتفاق می‌افتد.

بعد از یک تا دو دقیقه ایسکمی، خاصیت انقباضی خود را از دست می‌دهند ولی ممکن است تا ۲۰ الی ۳۰ دقیقه پس از ایسکمی نمیرند. ویژگی‌های ریخت‌شناسی مشخصه مرگ میوسیت‌های ایسکمیک در عرض ۲ تا ۳ ساعت پس از مرگ سلول توسط میکروسکوپ الکترونی قابل شناسایی است ولی این تغییرات تا ۶ تا ۱۲ ساعت بعد به وسیله میکروسکوپ نوری مشاهده نمی‌شوند.

نکروز

نکروز شکلی از مرگ سلولی است که در آن غشاهای سلولی قطعه‌قطعه شده و آنزیم‌های سلولی به خارج نشت کرده و در نهایت سلول را هضم می‌کنند و یک واکنش التهابی همراه آن وجود دارد (شکل ۳-۱). نکروز یک واکنش کانونی را در میزبان برمی‌انگیزد که التهاب نامیده می‌شود. التهاب توسط مواد آزادشده از سلول‌های مرده القاء می‌شود و بقایای سلولی[1] را از بین می‌برد و متعاقباً فرآیند ترمیم را آغاز می‌کند (فصل ۲). آنزیم‌های مسئول هضم سلول مرده، هم از لیزوزوم‌های تخریب شدهٔ سلول‌های در حال مرگ منشأ می‌گیرند و هم از گلبول‌های سفیدی که در واکنش التهابی فراخوانده شده‌اند.

مکانیسم‌های بیوشیمیایی نکروز با محرک‌های آسیب‌رسان مختلف، متفاوت است. این مکانیسم‌های بیوشیمیایی بعداً در ادامه، مورد بحث قرار خواهد گرفت.

ریخت‌شناسی

نکروز با ایجاد تغییراتی در سیتوپلاسم و هسته سلول‌های آسیب دیده مشخص می‌شود (شکل ۳-۱ و ۴C-۱).

- **تغییرات سیتوپلاسمی.** سلول‌های نکروتیک، ائوزینوفیلی افزایش یافته از خود نشان می‌دهند [یعنی با رنگ ائوزین به رنگ قرمز در می‌آیند - ائوزین همان E در رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین [H&E] است.]

1- Debris

این مسئله را می‌توان تا حدی به افزایش اتصال ائوزین به پروتئین‌های سیتوپلاسمی دناتوره شده و تا حدودی به از دست دادن اسید ریبونوکلئیک (RNA) بازوفیلیک در سیتوپلاسم نسبت به سلول‌های زنده نسبت داد (بازوفیلی ناشی از اتصال رنگ آبی هماتوکسیلین - H در "H&E" است). سلول نکروز ممکن است نمای شیشه مانند[1] و یکنواخت‌تری نسبت به سلول‌های زنده داشته باشد که علت عمده آن از دست دادن ذرات گلیکوژن است. وقتی آنزیم‌ها، ارگانل‌ها در سیتوپلاسم را تجزیه می‌کنند، سیتوپلاسم واکوئل‌دار شده و نمای "بیدخورده"[2] پیدا می‌کند. در ارزیابی با میکروسکوپ الکترونی، سلول‌های نکروتیک با از بین رفتن تمامیت غشاء پلاسمایی و غشاء ارگانل‌ها، اتساع شدید میتوکندری‌ها همراه با ظهور دانسیته‌های بزرگ و بی‌شکل داخل میتوکندریایی، کنده‌شدن لیزوزوم‌ها و اشکال میلینی داخل سیتوپلاسمی مشخص می‌شوند که در سلول‌های نکروتیک نسبت به سلول‌های دچار آسیب برگشت‌پذیر واضح‌تر هستند (شکل ۱-۱ الکترونی).

- تغییرات هسته‌ای. تغییرات هسته‌ای یکی از سه الگوی زیر را دارند که همگی آنها ناشی از شکسته‌شدن DNA و کروماتین می‌باشند. پیکنوز[3] با چروکیدگی هسته و افزایش بازوفیلی مشخص می‌شود. DNA به صورت یک توده چروکیده تیره‌رنگ، متراکم می‌شود. هسته دچار پیکنوز، ممکن است متعاقباً قطعه‌قطعه شود. این تغییر کاریورکسی[4] نام دارد. در نهایت ممکن است هسته دچار کاریولیز[5] شود که در آن بازوفیلی به دلیل هضم DNA ثانویه به فعالیت دئوکسی ریبونوکلئاز (DNase)، کاهش می‌یابد. هسته سلول مرده ممکن است در طی یک تا دو روز کاملاً ناپدید شود.
- سرنوشت سلول‌های نکروتیک. سلول‌های نکروتیک ممکن است تا مدتی پایدار باقی بمانند و یا ممکن است توسط آنزیم‌ها هضم شده و ناپدید شوند. اشکال میلینی ممکن است جای سلول‌های مرده را بگیرند که آنها نیز به نوبه خود یا به وسیله سایر سلول‌ها فاگوسیت می‌شوند و یا به اسیدهای چرب تجزیه می‌گردند. این اسیدهای چرب به نمک‌های کلسیم متصل شده و ممکن است در نهایت باعث کلسیفیه‌شدن سلول‌های مرده شوند (کلسیفیکاسیون دیستروفیک در ادامه را ببینید).

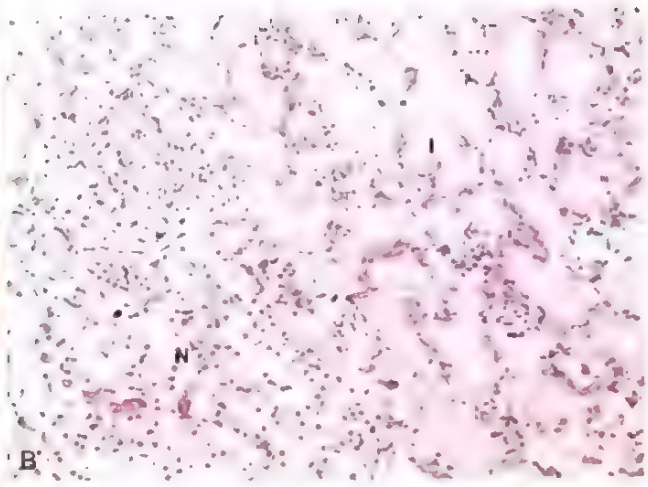
الگوهای ریخت‌شناسی نکروز بافت

در وضعیت‌های پاتولوژیک شدید ممکن است سلول‌های وسیعی از یک بافت یا ارگان نکروز شوند و یا کل ارگان دچار مرگ شود. چنین اتفاقی ممکن است در اثر ایسکمی شدید، عفونت‌ها و یا برخی واکنش‌های التهابی خاص روی دهد. چندین الگوی مجزای ریخت‌شناسی نکروز بافت وجود دارد که ممکن است سرنخ‌هایی را در ارتباط با علت زمینه‌ای نکروز در اختیار ما قرار دهد. هر چند اصطلاحاتی که برای توصیف الگوی نکروز به کار می‌روند، مکانیسم زمینه‌ای را نشان نمی‌دهند ولی به طور معمول مورد استفاده قرار می‌گیرند و معانی آنها برای پاتولوژیست‌ها و پزشکان بالینی قابل فهم است. اکثر انواع نکروز تظاهرات ماکروسکوپی واضح دارند، اما نکروز فیبرینوئید فقط با بررسی میکروسکوپی مشخص می‌گردد.

ریخت‌شناسی

- نکروز انعقادی[6] شکلی از نکروز است که در آن ساختار بافت زمینه حداقل تا چند روز پس از مرگ سلول‌های بافت حفظ می‌شود (شکل ۶-۱). بافت درگیر قوام سفتی پیدا می‌کند. احتمالاً آسیب نه تنها پروتئین‌های ساختمانی بلکه آنزیم‌ها را نیز دناتوره می‌کند و به این صورت مانع پروتئولیز سلول‌های مرده می‌شود. در نتیجه سلول‌های ائوزینوفیلیک بدون هسته ممکن است روزها تا هفته‌ها پایدار باقی بمانند. گلبول‌های سفید به محل نکروز فراخوانده می‌شوند و در نهایت آنزیم‌های لیزوزومی آنها سلول‌های مرده را هضم می‌کنند و با عمل فاگوسیتی خود بقایای سلولی را از بین می‌برند. نکروز انعقادی وجه مشخصه انفارکت (مناطق نکروز ناشی از ایسکمی) در تمام اعضای توپر بجز مغز می‌باشد.
- نکروز میعانی[7] در عفونت‌های موضعی باکتریایی و گاهی عفونت‌های قارچی دیده می‌شود، زیرا میکروب‌ها تجمع سلول‌های التهابی را تحریک می‌کنند و آنزیم‌های گلبول‌های سفید، بافت را هضم (مایع) می‌نمایند. به دلایل نامعلومی مرگ هیپوکسیک سلول‌ها در سیستم عصبی مرکزی اغلب منجر به نکروز میعانی می‌شود (شکل ۷-۱). سلول‌های مرده به طور کامل هضم

1- Glassy
2- Moth-eaten
3- Pyknosis
4- Karyorrhexis
5- Karyolysis
6- Coagulative necrosis
7- Liquefactive necrosis

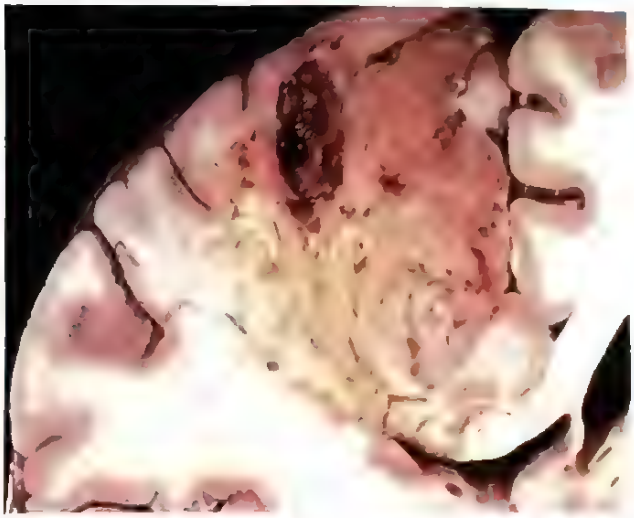


شکل ۶-۱ نکروز انعقادی A. انفارکتوس گوه‌ای شکل کلیه (زرد رنگ) که حدود آن حفظ شده است. B. نمای میکروسکوپی لبه‌های انفارکتوس همراه با کلیه طبیعی (N) و سلول‌های نکروتیک در منطقه انفارکتوس (I). سلول‌های نکروتیک، هسته‌های خود را از دست داده‌اند ولی حدود آنها حفظ شده است. ارتشاح التهابی نیز وجود دارد (البته تشخیص آن در این بزرگ‌نمایی، دشوار است).

می‌شوند و بافت را تبدیل به یک مایع چسبنده می‌کنند که در نهایت توسط فاگوسیت‌ها برداشته می‌شود. اگر این فرآیند با التهاب حاد شروع شود، آنچنان که در عفونت باکتریایی دیده می‌شود، ماده ایجاد شده معمولاً کرم- زرد رنگ بوده و **چرک** نامیده می‌شود (فصل ۲) و تجمع موضعی چرک **آبسه** نامیده می‌شود.

- هر چند **نکروز گانگرنی**[1] یک الگوی متمایز مرگ سلول به شمار نمی‌رود، ولی این اصطلاح هنوز به طور شایع در حیطه بالینی کاربرد دارد. این اصطلاح معمولاً در مورد یک اندام (اغلب اندام تحتانی) به کار می‌رود که خونرسانی به آن قطع شده و دچار نکروز انعقادی در لایه‌های مختلف بافتی شده است. وقتی که یک عفونت باکتریایی به آن اضافه شود، نمای ریخت‌شناسی آن غالباً تبدیل به نکروز میعانی می‌گردد که ناشی از محتوای تخریبی باکتری‌ها و گلبول‌های سفید فراخوانده شده است (که در این حالت «**گانگرن مرطوب**»[2] نامیده می‌شود).
- **نکروز پنیری**[3] اغلب در کانون‌های عفونت سلی مشاهده می‌شود. «کازئوز» به معنی «شبه‌پنیر» است و به نمای ظاهری شکننده زرد- سفیدرنگ نواحی نکروزه اشاره دارد (**شکل ۸-۱**). در بررسی میکروسکوپی و در رنگ‌آمیزی H&E کانون نکروتیک به صورت تجمعی از بقایای سلولی با نمای گرانولار، بی‌شکل و صورتی‌رنگ دیده می‌شود. برخلاف نکروز انعقادی، در اینجا ساختار بافتی کاملاً از بین رفته و حدود سلولی قابل تشخیص نیست. نکروز پنیری معمولاً با تجمع ماکروفاژها و سایر سلول‌های التهابی احاطه می‌شود. چنین نمایی مشخصه یک ضایعه التهابی ندولار به نام «**گرانولوما**[4]» است (فصل ۲).
- **نکروز چربی**[5] نواحی موضعی تخریب بافت چربی را توصیف می‌کند که به طور معمول به دنبال آزادسازی آنزیم‌های پانکراس به داخل پانکراس و حفره صفاقی ایجاد می‌شود و ناشی از ترومای شکمی یا پانکراتیت حاد می‌باشد (فصل ۱۵). در این اختلال آنزیم‌های پانکراسی که از سلول‌های آسینار و مجاری پانکراس رها شده‌اند، سلول‌های چربی صفاق و محتویات آنها از جمله تری‌گلیسریدهای ذخیره شده را هضم می‌کنند. اسیدهای چرب آزاد شده با کلسیم ترکیب می‌شوند و نواحی سفید گچی ایجاد می‌کنند که در ظاهر قابل رؤیت هستند (**شکل ۹-۱**). در بررسی بافت‌شناسی، در ناحیه نکروز حدود سایه مانند سلول‌های چربی نکروتیک دیده می‌شود که با رسوبات کلسیمی بازوفیل دانه‌دار و یک واکنش التهابی احاطه شده‌اند.

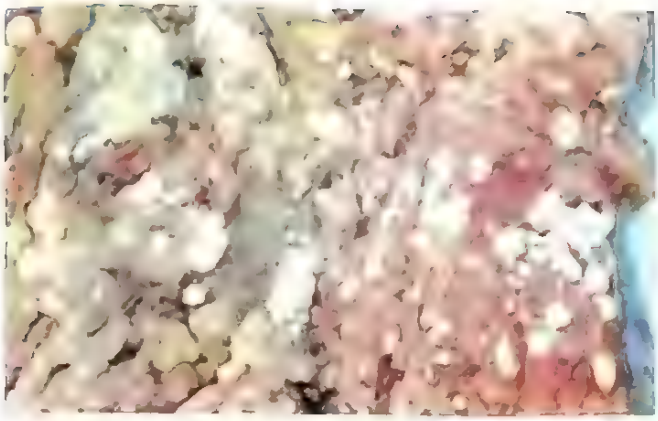
1- Gangrenous necrosis
2- Wet gangrene
3- Caseous necrosis
4- Granuloma
5- Fat necrosis



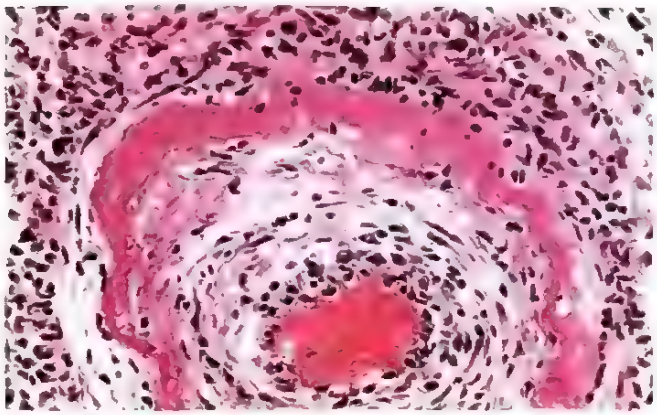
شکل ۷-۱. نکروز میعانی، انفارکتوس مغز که تجزیه و از بین‌رفتن بافت را نشان می‌دهد.

شکل ۸-۱. نکروز پنیری. سل ریوی با منطقه بزرگی از نکروز پنیری شامل بقایای (پنیری شکل) به رنگ سفید مایل به زرد.

- نکروز فیبرینوئید شکل خاصی از نکروز است که در میکروسکوپ نوری قابل رؤیت بوده و معمولاً در واکنش‌های ایمنی دیده می‌شود که در آنها کمپلکس‌های آنتی‌ژن و آنتی‌بادی در دیواره عروق خونی رسوب می‌کنند. البته این شکل از نکروز ممکن است در هیپرتانسیون شدید هم مشاهده شود. رسوب کمپلکس‌های ایمنی و پروتئین‌های پلاسمایی که به داخل دیواره عروق آسیب دیده نشت می‌کنند در رنگ‌آمیزی H&E یک نمای صورتی روشن و بی‌شکل ایجاد می‌کنند که پاتولوژیست‌ها آن را فیبرینوئید (شبیه فیبرین) می‌نامند (شکل ۱۰-۱). نکروز فیبرینوئید اغلب در انواع خاص از واسکولیت (فصل ۳) و در اعضاء پیوندی که پیوند را پس زده‌اند، دیده می‌شود (فصل ۵).



شکل ۹-۱. نکروز چربی در پانکراتیت حاد. مناطق رسوبات سفید گچی نشانگر نقاط نکروز چربی به همراه تشکیل صابون کلسیمی (صابونی‌شدن) در محل‌های تخریب چربی مزانتر هستند.



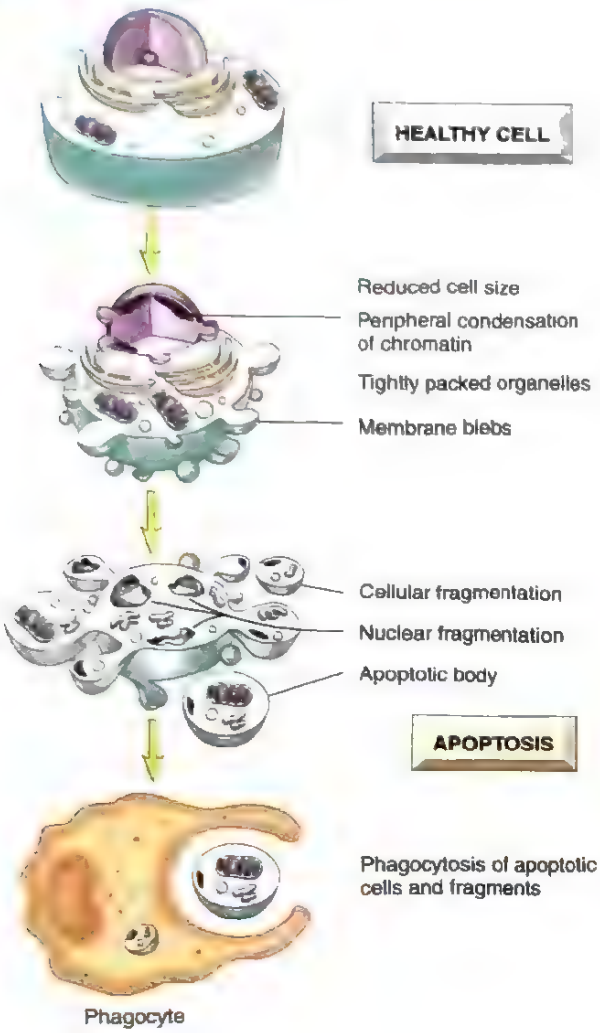
شکل ۱۰-۱. نکروز فیبرینوئید در شریان بیمار مبتلا به پلی‌آرتریت ندوزا که نوعی از واسکولیت است (فصل ۳). در دیواره شریان، منطقه‌ای حلقوی شکل از نکروز به رنگ صورتی روشن همراه با رسوب پروتئین و التهاب دیده می‌شود.

به علت نشت پروتئین‌های داخل سلولی از طریق غشاء سلولی آسیب دیده و ورودشان به داخل جریان خون می‌توان از نمونه‌های سرم یا خون جهت شناسایی نکروز یک بافت خاص استفاده کرد. به عنوان مثال عضله قلب دارای

ایزوفرم منحصر به فردی از پروتئین انقباضی تروپونین است، در حالی که، اپی‌تلیوم مجاری صفراوی کبد حاوی ایزوفرم مقاوم به حرارت آنزیم آلکالن فسفاتاز است و هپاتوسیت‌ها محتوی ترانس‌آمینازها هستند. نکروز در این بافت‌ها سبب افزایش خونی این پروتئین‌ها شده و در امور بالینی آنها را به نشانگرهای مفیدی برای تشخیص آسیب بافت‌های مرتبط تبدیل می‌کند.

آپوپتوز

آپوپتوز یک مسیر مرگ سلولی است که در آن سلول‌ها آنزیم‌هایی را فعال می‌کنند که توانایی تجزیه DNA هسته خود سلول و پروتئین‌های هسته‌ای و سیتوپلاسمی را دارند (شکل ۱۱-۱). قطعات سلول‌های آپوپتوتیک در نهایت از هم جدا می‌شوند و نمایی را ایجاد می‌کنند که نمایانگر نام آن (آپوپتوز، «از پای درآمدن») است. غشاء پلاسمایی سلول آپوپتوتیک دست‌نخورده باقی می‌ماند ولی به شکلی تغییر می‌کند که قطعات سلولی که اجسام آپوپتوتیک نام دارند شناسایی شده و به سرعت توسط ماکروفاژها مصرف شوند. برخلاف نکروز، سلول مرده و قطعات حاصل از آن بدون نشت قابل توجه محتویات سلولی پاکسازی می‌شوند و بنابراین مرگ سلولی به روش آپوپتوز واکنش التهابی در میزبان را برنمی‌انگیزد (جدول ۱-۱).



شکل ۱۱-۱. آپوپتوز. تغییرات سلولی در آپوپتوز به تصویر کشیده شده است. این تغییرات را با تغییرات مشخصه مرگ نکروتیک سلول که در شکل ۳-۱ نشان داده شده است، مقایسه کنید.

علل آپوپتوز

آپوپتوز در بسیاری از وضعیت‌های فیزیولوژیک اتفاق می‌افتد و باعث از بین رفتن سلول‌های بالقوه مضر و سلول‌هایی که دوران سودمندی خود را پشت سر گذاشته‌اند می‌گردد (جدول ۲-۱). همچنین به عنوان یک پدیده پاتولوژیک در هنگامی رخ می‌دهد که سلول بیشتر از توانایی ترمیم خود آسیب دیده باشد، به ویژه اگر این آسیب DNA یا پروتئین‌های سلول را تحت تأثیر قرار بدهد.

- **آپوپتوز فیزیولوژیک.** در جریان تکامل طبیعی یک ارگانیسم برخی سلول‌ها از بین می‌روند و توسط سلول‌های جدید جایگزین می‌گردند. در ارگانیسم‌های بالغ، بافت‌هایی که شدیداً در حال تکثیر و حساس به هورمون هستند تحت تأثیر سطح عوامل رشد یا پیام‌های مسیر حیات سلولی دوره‌های تکثیر و حذف در سلول‌ها را نشان می‌دهند. در این شرایط، مرگ سلول همیشه به روش آپوپتوز صورت می‌گیرد تا سلول‌های ناخواسته بدون برانگیخته‌شدن واکنش‌های التهابی بالقوه مضر، از بین بروند. در سیستم ایمنی، گلبول‌های سفید اضافی که در پایان پاسخ‌های ایمنی باقی مانده‌اند، به وسیله آپوپتوز از بین می‌روند. همچنین لنفوسیت‌های B در مراکز زایگر که نمی‌توانند آنتی‌بادی‌هایی با قابلیت بالا تولید کنند و لنفوسیت‌هایی که آنتی‌ژن‌های خودی را شناسایی می‌کنند و در صورت باقی‌ماندن می‌توانند سبب بیماری‌های خودایمنی شوند، به همین روش نابود می‌شوند (فصل ۵).
- **آپوپتوز در شرایط پاتولوژیک.** آپوپتوز سلول‌هایی را که بیش از ظرفیت ترمیم سلول آسیب برگشت‌ناپذیر دیده‌اند، از بین می‌برد. این پدیده هنگامی که DNA شدیداً آسیب دیده باشد، مثلاً پس از مواجهه با پرتوتابی یا

جدول ۲-۱ وضعیت‌های فیزیولوژیک و پاتولوژیک مرتبط با آپوپتوز

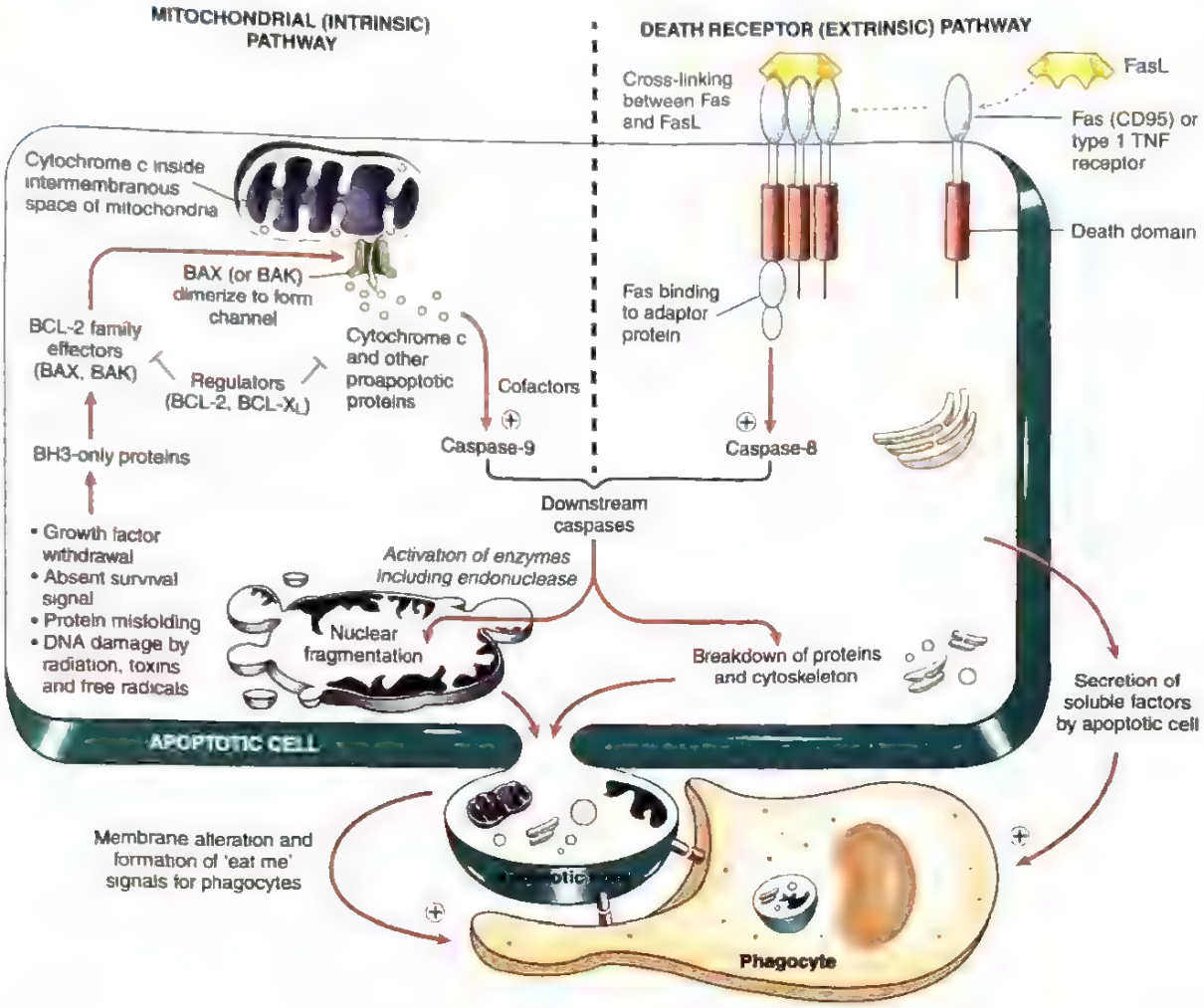
وضعیت	مکانیسم آپوپتوز
فیزیولوژیک	
در طی امبریوژنز (تکامل جنینی)	از دست رفتن سیگنال‌های عوامل رشد (مکانیسم فرضی)
بازگردش بافت‌های قابل تکثیر (مثل اپی‌تلیوم روده، لنفوسیت‌های غدد لنفاوی و تیموس)	از دست رفتن سیگنال‌های عوامل رشد (مکانیسم فرضی) یا پیام‌های بقای سلولی
پسرفت بافت‌های وابسته به هورمون (مثل اندومتر)	افت سطوح هورمونی باعث کاهش سیگنال‌های بقا می‌شود
کاهش تعداد گلبول‌های سفید در انتهای پاسخ‌های ایمنی و التهابی	از دست رفتن سیگنال‌های بقا پس از حذف محرک‌های فعالیت گلبول‌های سفید
از بین رفتن لنفوسیت‌های بالقوه مضر واکنش دهنده با بافت‌های خودی	شناسایی پرقدرت آنتی‌ژن‌های خودی سبب القاء آپوپتوز از هر دو مسیر میتوکندریایی و گیرنده مرگ می‌شود
پاتولوژیک	
آسیب DNA	فعال‌شدن پروتئین‌های پیش‌آپوپتوزی BH3-only
تجمع پروتئین‌های بد پیچ‌خورده	فعال‌شدن پروتئین‌های پیش‌آپوپتوزی BH3-only، احتمالاً فعال‌شدن مستقیم کاسپازها
عفونت‌ها، به ویژه برخی عفونت‌های ویروسی خاص	فعال‌شدن پروتئین‌های پیش‌آپوپتوزی یا کاسپازها توسط پروتئین‌های ویروسی. کشته‌شدن سلول‌های آلوده توسط لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک که کاسپازها را فعال می‌کنند

داروهای سیتوتوکسیک، مشاهده می‌شود. به علاوه تجمع پروتئین‌هایی که به صورت نادرست پیچ خورده‌اند نیز مرگ سلول به روش آپوپتوز را تحریک می‌کند. مکانیسم‌های زمینه‌ای این عامل مرگ سلولی و اهمیت آن در ایجاد بیماری، بعداً در مبحث استرس شبکه اندوپلاسمی مورد بحث قرار خواهد گرفت. برخی عوامل عفونی، به ویژه برخی ویروس‌ها مرگ آپوپتوتیک سلول‌های آلوده را القاء می‌کنند.

مکانیسم‌های آپوپتوز

آپوپتوز به وسیله مسیرهای بیوشیمیایی تنظیم می‌شود که این مسیرها تعادل سیگنال‌های القا کننده مرگ و زندگی و در نهایت فعالیت آنزیم‌هایی به نام کاسپاز را کنترل می‌کنند. دلیل نامگذاری کاسپازها این است که آنها سیستئین پروتئازهایی هستند که پروتئین‌ها را پس از رزیدوی اسید اسپارتیک می‌شکنند. دو مسیر مجزا برای فعال‌شدن کاسپازها وجود دارد: مسیر میتوکندریایی و مسیر گیرنده مرگ (**شکل ۱۲-۱**). اگرچه این دو مسیر نقاط مشترکی دارند ولی در کل، تحت شرایط متفاوتی القاء می‌شوند، مولکول‌های متفاوتی را درگیر می‌کنند و نقش‌های مجزایی را در فیزیولوژی و بیماری ایفا می‌نمایند.

- **مسیر میتوکندریایی (داخلی) مسئول آپوپتوز در اغلب شرایط فیزیولوژیک و پاتولوژیک است.** میتوکندری‌ها حاوی پروتئین‌های مختلفی هستند که قادر به القاء آپوپتوز می‌باشند، از جمله سیتوکروم c، که وقتی غشاء میتوکندری نفوذپذیر می‌گردد، به داخل سیتوپلاسم نشت می‌کند و فعالیت کاسپاز را تحریک می‌نماید و سبب مرگ آپوپتوتیک می‌گردد. نفوذپذیری میتوکندری تحت کنترل خانواده‌ای از پروتئین‌ها با بیش ۲۰ عضو است که سر دسته آنها Bcl-2 می‌باشد. در سلول‌های سالم، Bcl-2 و پروتئین وابسته به آن یعنی Bcl-xL که در پاسخ به عوامل رشد و سایر محرک‌ها تولید می‌شوند سلول را زنده نگه داشته، تمامیت غشای میتوکندریایی را حفظ می‌کنند و این عمل را عمدتاً با کنترل دو عضو پیش‌آپوپتوزی خانواده یعنی Bak و Bax انجام می‌دهند. هنگامی که سلول‌ها از عوامل رشد و سیگنال‌های بقا محروم می‌شوند، یا در معرض عوامل تخریب کننده DNA قرار می‌گیرند، یا مقادیر غیرقابل قبولی از پروتئین‌های بد پیچ خورده در آنها تجمع پیدا

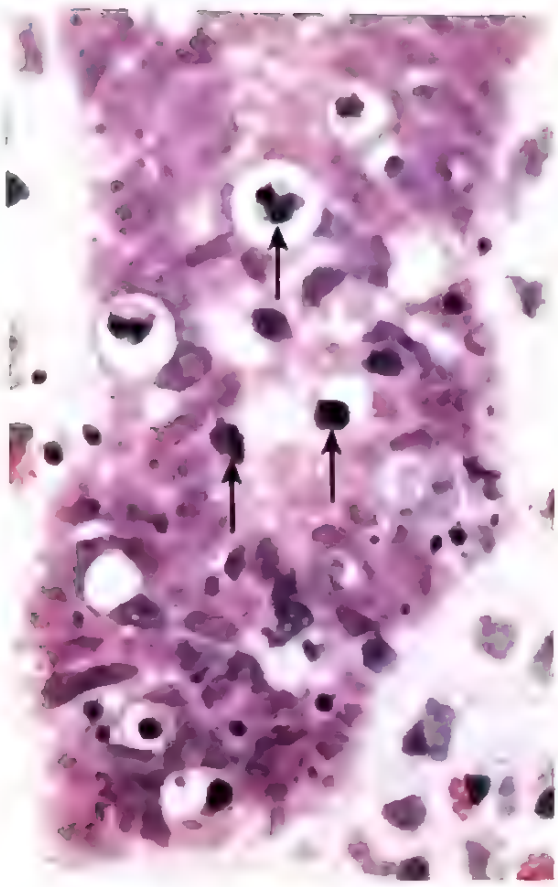


شکل ۱۲-۱. مکانیسم‌های آپوپتوز. دو مسیر آپوپتوز از نظر نحوه القاء و تنظیم با هم متفاوتند و هر دو در نهایت منجر به فعال‌شدن کاسپازها می‌شوند. در مسیر میتوکندریایی، پروتئین‌های BH3-only فقدان سیگنال‌های بقا یا آسیب‌های DNA یا پروتئین را احساس می‌کنند و مولکول‌های اجرایی را فعال می‌کنند که نفوذپذیری میتوکندریایی را افزایش می‌دهند. در مقابل، در صورت فقدان Bcl-2 و سایر پروتئین‌هایی که نفوذپذیری میتوکندری را حفظ می‌کنند، میتوکندری نشت‌پذیر شده و مواد مختلف از جمله سیتوکروم c وارد سیتوزول می‌شوند و کاسپازها را فعال می‌کنند. کاسپازهای فعال شده سبب ایجاد تغییراتی می‌شوند که در نهایت به مرگ سلول و قطعه‌قطعه شدن آن می‌انجامد. در مسیر گیرنده مرگ سیگنال‌های ارسالی از گیرنده‌های غشاء پلاسمایی باعث می‌شوند پروتئین‌های سازگار کننده در کنار هم قرار گرفته و یک «کمپلکس سیگنالی القاءکننده مرگ» تشکیل دهند که خود، کاسپازها را فعال کرده و نتیجه نهایی مشابهی را ایجاد می‌کند.

می‌کنند، تعدادی از حسگرها فعال می‌گردند. مهم‌ترین این حسگرها پروتئین‌های BH3-only نامیده می‌شوند؛ زیرا حاوی سومین محدوده[1] همولوگ موجود در پروتئین‌های خانواده Bcl2 می‌باشند. این حسگرها به نوبه خود این تعادل را به سمت اعضای پیش‌آپوپتوزی Bak و Bax جابه‌جا می‌کنند. در نتیجه Bak و Bax دایمر تشکیل می‌دهند، وارد غشاء میتوکندری می‌شوند و کانال‌هایی ایجاد می‌کنند که از طریق آنها سیتوکروم c و سایر پروتئین‌های میتوکندریایی به داخل سیتوزول راه می‌یابند. در همین زمان، فقدان پیام‌های بقای سلولی باعث کاهش سطح Bcl2 و Bcl-XL شده که به نوبهٔ خود نفوذپذیری غشاء میتوکندری را بیشتر مختل می‌کند. سیتوکروم c پس از ورود به سیتوزول به همراه کوفاکتورهای خاصی کاسپاز-۹ را فعال می‌کند. نتیجه نهایی، فعال‌شدن آبشار کاسپاز است.

1- Domain

- **مسیر گیرنده مرگ (خارجی) آپوپتوز.** بسیاری از سلول‌ها، مولکول‌های سطحی را بیان می‌کنند که گیرنده مرگ نامیده می‌شود. این مولکول‌ها آپوپتوز را تحریک می‌کنند. بسیاری از این مولکول‌ها اعضای خانواده گیرنده فاکتور نکروز تومور (TNF) هستند که در ناحیه سیتوپلاسمی خود یک محدوده حفاظت شده به نام «محدوده مرگ»[1] دارند. علت این نامگذاری تعامل آن با سایر پروتئین‌هایی است که در مرگ سلول دخیل هستند. سردسته گیرنده‌های مرگ، گیرنده TNF نوع I و Fas (CD95) هستند. لیگاند Fas (FasL) یک پروتئین غشایی است که عمدتاً روی لنفوسیت‌های T فعال شده ظاهر می‌شود. وقتی که این لنفوسیت‌های T، اهدافی را که بیانگر Fas هستند، شناسایی می‌کنند، مولکول‌های Fas با FasL واکنش متقاطع داده و از طریق «محدود مرگ» به پروتئین‌های سازگارکننده[2] متصل می‌شوند (شکل ۱۲-۱). سپس اینها کاسپاز- ۸ را فراخوانده و فعال می‌کنند و آن نیز به نوبه خود کاسپازهای پایین‌دستی مسیر را فعال می‌سازد. مسیر گیرنده مرگ، در از بین بردن لنفوسیت‌های واکنش دهنده علیه خود و نابود کردن سلول‌های هدف توسط برخی لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک (CTLs) که FasL را بروز می‌دهند، دخیل است.
- **مرحله نهایی آپوپتوز.** کاسپاز ۸ و کاسپاز ۹ فعال شده از طریق یک مسیر نهایی مشترک عمل می‌کنند که ابتدا کاسپازهای دیگر را فعال می‌کند و آنها نیز اهداف مولکولی متعددی را شکسته و نهایتاً آنزیم‌هایی را فعال می‌کنند که پروتئین‌ها و هسته را تجزیه می‌کنند. نتیجه نهایی، قطعه‌قطعه‌شدن سلولی مشخصهٔ آپوپتوز می‌باشند.
- **پاکسازی سلول‌های آپوپتوتیک.** سلول‌های آپوپتوتیک و قطعات آنها با تولید تعدادی سیگنال «من را بخور» فاگوسیت‌ها را به سوی خود جلب می‌کنند. به عنوان مثال در سلول‌های طبیعی، فسفاتیدیل سرین در لایه داخلی غشاء پلاسمایی قرار دارد، ولی در سلول‌های آپوپتوتیک این فسفولیپید به لایه خارجی منتقل می‌شود و در آنجا توسط ماکروفاژهای بافتی شناسایی شده و منجر به فاگوسیتوز سلول‌های آپوپتوتیک می‌گردد. به علاوه، سلول‌هایی که در اثر آپوپتوز مرده‌اند، عوامل محلولی را ترشح می‌کنند که فاگوسیت‌ها را فرا می‌خوانند. مشخص شده است که گیرنده‌های ماکروفاژی متعددی در اتصال و دربرگیری سلول‌های آپوپتوتیک دخیل هستند. روند فاگوسیتوز سلول‌های آپوپتوتیک آنچنان مؤثر است که سلول‌های مرده بدون باقی‌ماندن هیچ اثری، محو می‌شوند و هیچ التهابی ایجاد نمی‌شود.

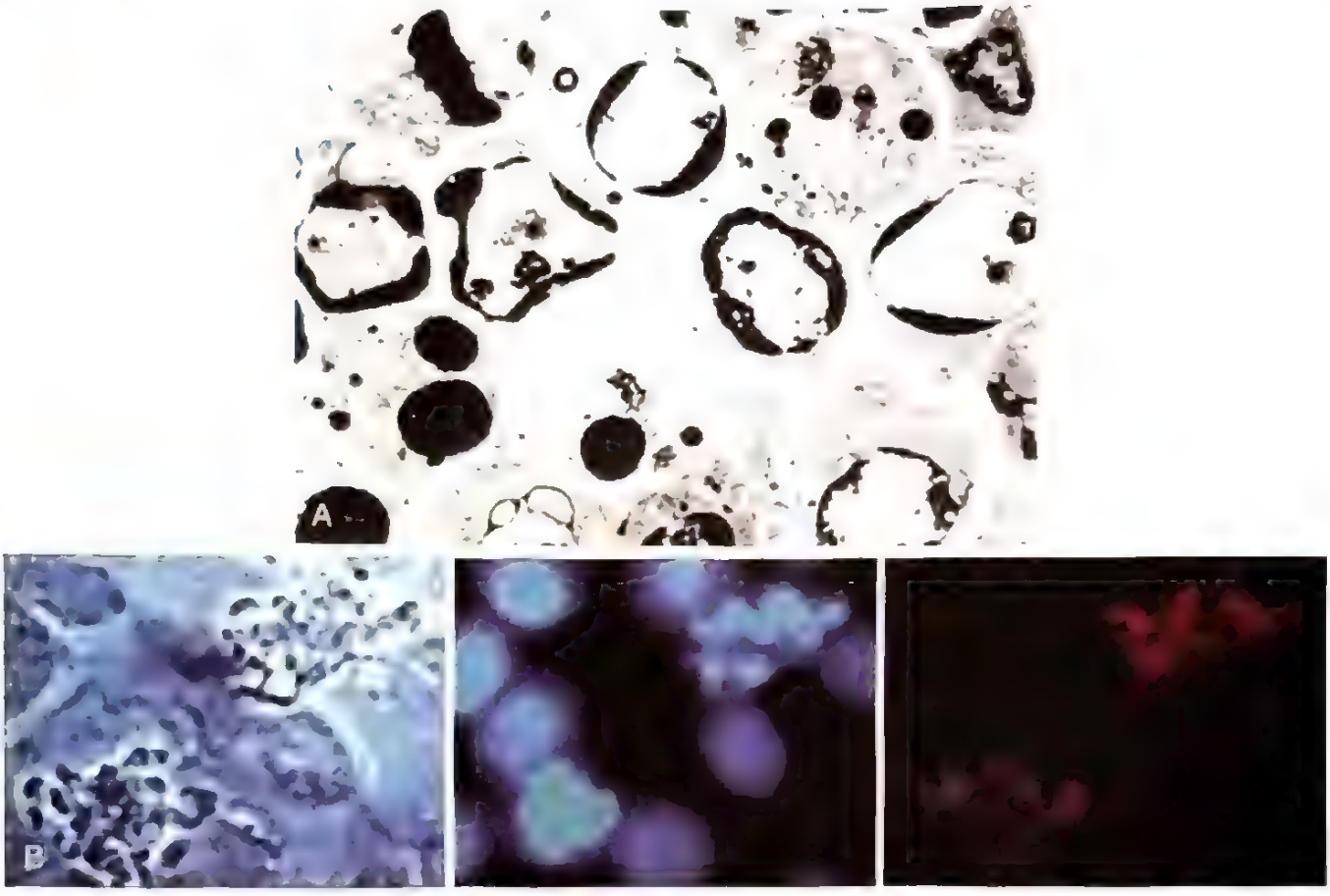


شکل ۱۲-۱. نمای ریخت‌شناسی سلول‌های آپوپتوتیک. سلول‌های آپوپتوتیک (که برخی با پیکان مشخص شده‌اند) در یک کریپت طبیعی اپی‌تلیوم کولون نشان داده شده‌اند. (برخی از رژیم‌های آماده‌سازی برای کولونوسکوپی ممکن است سبب القاء آپوپتوز در سلول‌های اپی‌تلیال شوند که وجود سلول‌های مرده فراوان را در این بیوپسی طبیعی توجیه می‌کند). به هسته‌های قطعه قطعه شده با کروماتین متراکم و اجسام سلولی چروکیده که برخی از قطعات آن جدا شده‌اند، توجه کنید.

ریخت‌شناسی

در برش‌های رنگ‌آمیزی شده با H&E هسته سلول‌های آپوپتوتیک مراحل مختلفی را نشان می‌دهد که شامل متراکم‌شدن کروماتین، تجمع و در نهایت کاریورکسی می‌باشد (شکل ۱۳-۱). در سطح مولکولی این پدیده به

1- Death domain 2- Adaptor



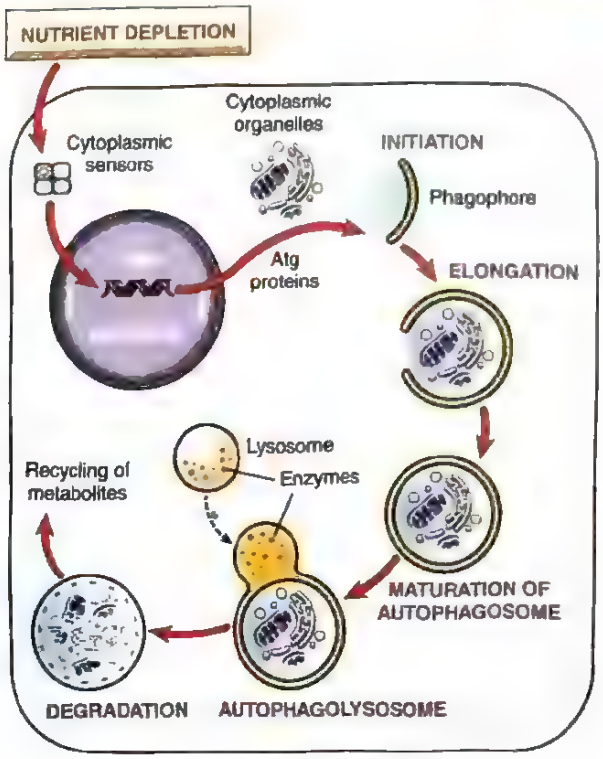
شکل ۲-e۱. خصوصیات ریخت‌شناسی آپوپتوز. (A) میکروسکوپ الکترونی سلول‌های کشت یافته که دچار آپوپتوز شده‌اند تعدادی هسته با هلال محیطی را نشان می‌دهد که حاوی کروماتین متراکم می‌باشد و سایر هسته‌ها به طور یکنواخت متراکم یا قطعه‌قطعه شده‌اند. (B) این تصاویر از سلول‌های کشت یافته که دچار آپوپتوز شده‌اند حباب‌ها و تشکیل اجسام آپوپتوزی را نشان می‌دهد *(پانل چپ)*، یک رنگ‌آمیزی DNA قطعه‌قطعه شدن DNA *(پانل وسط)* و فعال‌شدن کاسپاز ۳ را نشان می‌دهد *(پانل راست)*. رنگ‌آمیزی ایمونوفلورسانس با یک آنتی‌بادی اختصاصی برای شکل فعال کاسپاز ۳، با رنگ قرمز نشان داده شده است).

صورت قطعه‌قطعه شدن DNA به قطعاتی به اندازه نوکلئوزوم منعکس می‌شود. سلول‌ها به سرعت چروکیده می‌شوند، جوانه‌های سیتوپلاسمی تشکیل می‌دهند و به صورت اجسام آپوپتوتیک قطعه‌قطعه می‌شوند. اجسام آپوپتوتیک از قطعات سیتوزول و ارگانل‌ها که توسط غشاء محصور شده‌اند، تشکیل می‌گردند (شکل الکترونی ۲-۱ و شکل ۱۱-۱). چون این قطعات به سرعت دفع شده و بدون برانگیختن پاسخ التهابی فاگوسیتوز می‌شوند، حتی آپوپتوز قابل ملاحظه نیز ممکن است از نظر بافت‌شناسی غیرقابل تشخیص باشد.

سایر مسیرهای مرگ سلولی، علاوه بر نکروز و آپوپتوز توصیف شده‌اند نکروپتوزیس شکلی از مرگ سلولی است که توسط سایتوکاین فاکتور نکروز توموری (TNF) القا می‌شود و خصوصیات نکروز و آپوپتوز هر دو را در خود دارد. پیروپتوزیس (پیرو = تب) بر اثر فعالیت انفلامازوم‌ها رخ می‌دهد که سبب رهاسازی اینترلوکین ۱ می‌شود که باعث التهاب و تب می‌گردد (فصل ۵). فروپتوزیس به سطح آهن سلولی بستگی دارد. نقش این مکانیسم‌های مرگ سلولی، در فیزیولوژی طبیعی و شرایط پاتولوژیک مشخص نشده است و همچنان در دست بررسی است.

اتوفاژی

اتوفاژی (خودخواری) به هضم لیزوزومی محتویات سلول توسط خود آن اشاره دارد. این فرآیند مکانیسمی برای بقای سلول در هنگام محرومیت غذایی است و به این ترتیب سلول



شکل ۱۴-۱. اتوفاژی. استرس‌های سلولی مثل محرومیت غذایی، ژن‌های اتوفاژی را فعال می‌کنند *(Atgs)* در نتیجه وزیکول‌های محصور به غشاء شروع به تشکیل می‌کنند، که ارگانل‌های سلولی در آنها به دام افتاده‌اند. این وزیکول‌ها به لیزوزوم‌ها ملحق شده و ارگانل‌ها در آنها هضم می‌شوند. محصولات به دست آمده برای تأمین مواد غذایی سلول مورد استفاده قرار می‌گیرند. فرآیند مشابهی قادر است آپوپتوز را با مکانیسم‌هایی که به خوبی شناخته نشده‌اند، فعال کند.

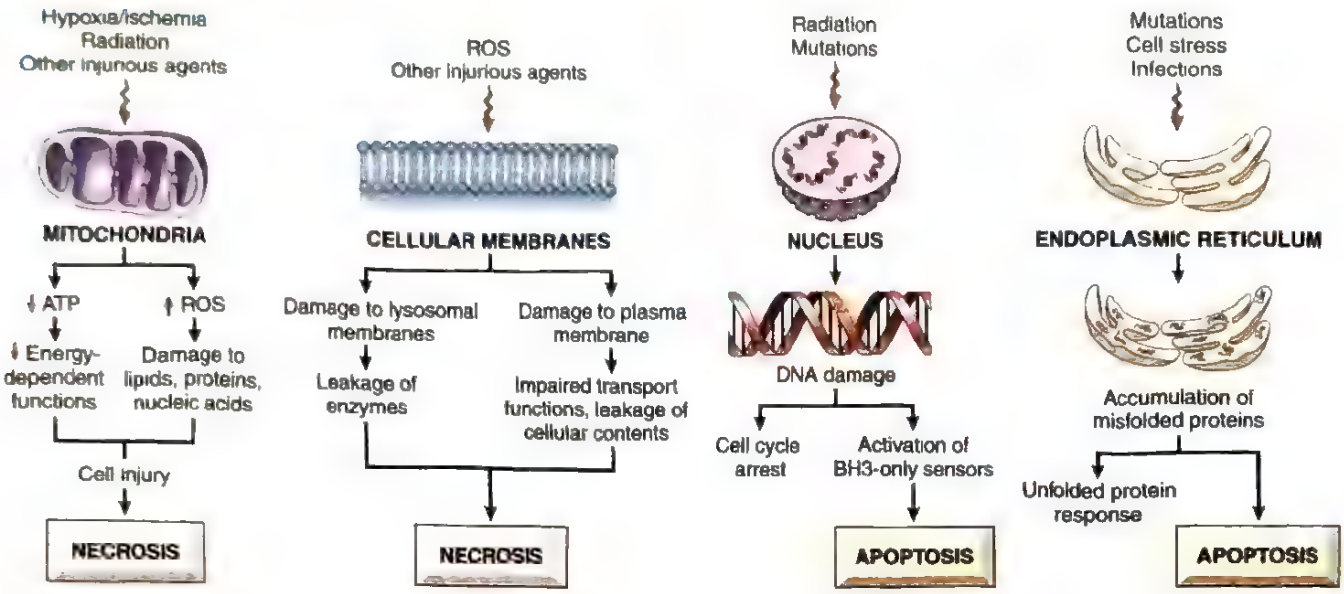
گرسنه می‌تواند با خوردن محتویات خود و بازیافت این اجزاء، مواد غذایی و انرژی مورد نیاز برای زنده‌ماندن را فراهم کند. در این فرآیند، ابتدا ارگانل‌های داخل سلولی و بخشی از سیتوزول، قرار دارند که درون یک غشاء دو لایه که از شبکه اندوپلاسمی مشتق شده محصور می‌شوند (فاگوفور) که به یک واکوئل اتوفاژیک بالغ می‌شود. تشکیل این اتوفاگوزوم توسط پروتئین‌های سیتوزولی که محرومیت غذایی را حس می‌کنند، آغاز می‌شود **(شکل ۱۴-۱)**. سپس این واکوئل برای ساختن اتوفاگولیزوزوم به لیزوزوم‌ها ملحق می‌شود و در آنجا آنزیم‌های لیزوزومی اجزاء سلول را هضم می‌کنند. در برخی شرایط، اتوفاژی ممکن است با آتروفی بافت همراه بوده (بعداً توضیح داده می‌شود) و نمایانگر سازگاری در جهت کمک به بقای سلول در شرایط نامناسب باشد. با این وجود، اگر سلول گرسنه به مرحله‌ای برسد که دیگر نتواند به خوردن محتویات خود ادامه دهد، ممکن است اتوفاژی در نهایت به مرگ آپوپتوتیک سلول منجر شود.

اتوفاژی وسیع در آسیب‌های ایسکمیک و برخی از انواع میوپاتی قابل مشاهده است. همچنین واکوئل‌های اتوفاژیک ممکن است در سلول‌های آلوده در اطراف میکروب‌ها تشکیل شوند و باعث تخریب این عوامل پاتوژن‌های عفونی شوند. سلول‌های سرطانی این توانایی را دارند که حتی در زمان استرس بدون اتوفاژی زنده بمانند (فصل ۶). بنابراین، این مسیر بقای کمتر شناخته شده در سلول، ممکن است نقش گسترده‌ای در بیماری‌های انسان داشته باشد.

مکانیسم‌های آسیب سلول و مرگ سلول

علل برونزاد متنوع و بسیاری برای آسیب و مرگ سلولی وجود دارند و بنابراین جای تعجب نیست که مسیرهای بیوشیمیایی درونی متعددی وجود دارند که باعث شروع وقایعی می‌شوند که منجر به آسیب سلولی و نهایتاً مرگ سلولی می‌شوند. پیش از بحث روی مسیرها و مکانیسم‌های خاص آسیب و مرگ سلول، باید چند اصل کلی را مورد تأکید قرار دهیم:

- **پاسخ سلول به محرک‌های آسیب‌رسان به نوع آسیب، مدت و شدت آن بستگی دارد.** بنابراین دوزهای پایین سموم یا ایسکمی کوتاه‌مدت می‌تواند منجر به آسیب سلولی برگشت‌پذیر شود، در حالی که دوزهای بالاتر سموم یا دوره‌های طولانی‌تر ایسکمی ممکن است سبب آسیب سلولی برگشت‌ناپذیر و نکروز گردد.
- **نتایج ناشی از یک محرک آسیب‌رسان به نوع سلول آسیب دیده، وضعیت متابولیک آن، قدرت سازگاری و ترکیب ژنتیکی آن نیز بستگی دارد.** به عنوان مثال عضله اسکلتی در پا ایسکمی کامل را به مدت ۲ تا ۳ ساعت تحمل می‌کند، در حالی که عضله قلبی که فعالیت متابولیک بیشتری دارد، تنها پس از ۲۰ تا ۳۰ دقیقه ایسکمی می‌میرد. تفاوت‌های ژنتیکی در مسیرهای متابولیک نیز در ایجاد پاسخ‌های متفاوت به محرک‌های آسیب‌رسان نقش دارند. به عنوان مثال، افرادی که واریانت‌های ژن کدکننده سیتوکروم P-450 را به ارث برده‌اند، هنگامی که با دوز یکسانی از یک توکسین مواجه می‌شوند، آن را با سرعت‌های مختلفی کاتابولیزه می‌کنند و نتایج متفاوتی را نشان می‌دهند.



شکل ۱۵-۱. مکانیسم‌های بیوشیمیایی اصلی و محل‌های آسیب‌پذیر در آسیب سلولی. توجه کنید که علل و مکانیسم‌های مرگ سلول از مسیرهای نکروز و آپوپتوز، مستقل نشان داده شده‌اند ولی با یکدیگر همپوشانی دارند. به عنوان مثال در مرگ سلولی ناشی از ایسکمی، استرس اکسیداتیو یا پرتوتابی، هر دو مسیر می‌توانند نقش داشته باشند.

- **آسیب سلول معمولاً ناشی از اختلالات عملکردی و بیوشیمیایی در یک یا تعداد محدودی از اجزاء اساسی سلول است** (شکل ۱۵-۱). به عنوان مثال محرومیت از اکسیژن و مواد غذایی (مثلاً در هیپوکسی و ایسکمی) عمدتاً عملکردهای وابسته به انرژی را در سلول مختل می‌کند، در حالی که آسیب به پروتئین‌ها و DNA آپوپتوز را القاء می‌کند. لازم به ذکر است که یک عامل آسیب‌رسان ممکن است مسیرهای بیوشیمیایی متعددی را تحریک کنند که با هم همپوشانی دارند. لذا جای تعجب نیست که نتوانیم با هدف قراردادن یک مسیر خاص از آسیب سلول جلوگیری کنیم.

در مباحث بعدی، مکانیسم‌هایی که منجر به آسیب و مرگ سلولی می‌شوند را بحث می‌کنیم. در حالی که هر مکانیسم می‌تواند به طور غالب از طریق نکروز یا آپوپتوز باعث مرگ سلول شود ولی این دو مسیر با هم همپوشانی نیز دارند. مثلاً ایسکمی و تولید رادیکال‌های آزاد واضحاً با مرگ سلولی نکروتیک همراهی دارند، ولی می‌توانند باعث القاء آپوپتوز هم شوند.

اختلال عملکرد و آسیب میتوکندریایی

میتوکندری انرژی ضروری برای حیات را به شکل ATP تولید می‌کند. آنها ممکن است بر اثر انواع بسیاری از محرک‌های آسیب‌رسان مثل هیپوکسی، سموم شیمیایی و پرتوتابی دچار آسیب ساختاری یا عملکردی شوند. اختلال عملکرد میتوکندری دو پیامد عمده به همراه دارد:

- **نارسایی فسفریلاسیون اکسیداتیو منجر به کاهش تولید ATP و تخلیه ATP سلولی می‌شود.** از آنجا که ATP منبع انرژی مورد نیاز برای تمام انواع فعالیت‌های بیوشیمیایی و آنزیمی در سلول است، فقدان ATP که اغلب بر اثر ایسکمی رخ می‌دهد تأثیرات متعددی روی بسیاری از سیستم‌های سلول دارد:
  - **کاهش فعالیت پمپ سدیم وابسته به *ATP* در غشاء پلاسمایی** باعث تجمع داخل سلولی سدیم و خروج پتاسیم می‌شود. افزایش خالص بار نمک در سلول باعث افزایش بار اسمزی آب می‌شود که سبب تورم سلول و اتساع شبکه اندوپلاسمیک می‌گردد.
  - افزایش جبرانی گلیکولیز بی‌هوازی سبب تجمع اسید لاکتیک، کاهش pH داخل سلولی و کاهش فعالیت بسیاری از آنزیم‌های سلولی می‌گردد.

- تخلیه طولانی یا شدید ATP باعث تخریب ساختاری دستگاه سنتز پروتئین می‌شود که به صورت جداشدن ریبوزوم‌ها از شبکه اندوپلاسمی خشن و تجزیه پلی‌زوم‌ها و در نهایت کاهش سنتز پروتئین بروز می‌کند.
- نهایتاً آسیب غیرقابل بازگشت به غشاء میتوکندری و لیزوزومی رخ می‌دهد و سلول دچار نکروز می‌شود. هر چند که نکروز شکل اصلی مرگ سلولی بر اثر هیپوکسی است ولی آپوپتوز ناشی از مسیر میتوکندری نیز در این امر نقش دارد.
- فسفریلاسیون اکسیداتیو غیرطبیعی همچنین منجر به تشکیل گونه‌های واکنشی اکسیژن خواهد شد که بعداً بحث خواهند شد.
- آسیب میتوکندری اغلب با تشکیل کانال‌هایی با قابلیت هدایت بالا در غشاء میتوکندری همراه است که حفره انتقالی نفوذپذیری میتوکندری نامیده می‌شوند. بازشدن این کانال‌ها سبب از دست رفتن پتانسیل غشاء میتوکندری و تغییرات pH می‌شود که خود اختلال در فسفریلاسیون اکسیداتیو را تشدید می‌کند.

همانگونه که قبلاً ذکر شد، میتوکندری حاوی پروتئین‌هایی مثل سیتوکروم C است که وقتی به درون سیتوپلاسم آزاد شوند به سلول هشدار آسیب داخلی می‌دهند و آپوپتوز را فعال می‌کنند. نشت این پروتئین‌ها توسط پروتئین‌های دیگری تنظیم می‌شود و پاسخی به از دست رفتن سیگنال‌های بقاء و سایر محرک‌های پیش‌آپوپتوزی می‌باشد. بنابراین، میتوکندری اگر سالم باشد بقای سلول را حفظ می‌کند ولی اگر آسیب ببیند قادر به فعال‌کردن واکنش‌های محافظتی یا پاتولوژیک بسیاری می‌باشد.

استرس اکسیداتیو

استرس اکسیداتیو به اختلالات سلولی ایجاد شده توسط تجمع ROS (گونه‌های واکنشی اکسیژن) اشاره دارد. ROS متعلق به گروهی از مولکول‌ها به نام رادیکال‌های آزاد است. آسیب سلولی با واسطه رادیکال‌های آزاد در شرایط بسیاری از جمله آسیب شیمیایی و پرتوتابی، هیپوکسی، پیری سلول، آسیب بافتی ناشی از سلول‌های التهابی و آسیب ایسکمی- خونرسانی مجدد قابل مشاهده است. رادیکال‌های آزاد، گونه‌های شیمیایی هستند که در اربیتال خارجی خود یک الکترون منفرد جفت نشده دارند. این وضعیت شیمیایی بسیار ناپایدار است و رادیکال‌های آزاد به سادگی با مولکول‌های آلی و غیرآلی مانند اسیدهای نوکلئیک و انواع پروتئین‌های سلولی و لیپیدها واکنش می‌دهند. به علاوه در طی این واکنش، مولکول‌هایی که با رادیکال‌های آزاد واکنش می‌دهند، خود تبدیل به انواع دیگری از رادیکال‌های آزاد شده و در نتیجه باعث پیشرفت زنجیره آسیب می‌شوند.

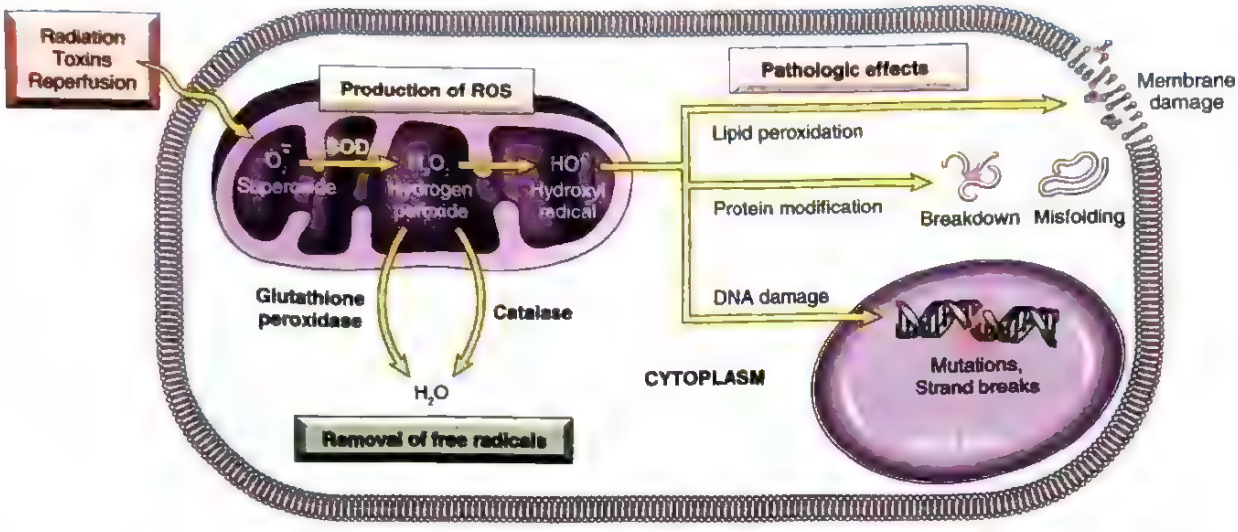
تولید و حذف گونه‌های واکنش دهنده اکسیژن

تجمع ROS به سرعت تولید و حذف آن بستگی دارد (شکل ۱۶-۱). ویژگی‌ها و تأثیرات پاتولوژیک ROSهای اصلی در **جدول ۳-۱** خلاصه شده‌اند.

ROS توسط دو مسیر عمده تولید می‌شود:

- **در تمام سلول‌ها در طی واکنش‌های اکسیداسیون-احیا[1] در جریان تولید انرژی، مقادیر کمی از ROS تولید می‌شود.** در این فرآیند، اکسیژن مولکولی در میتوکندری به طور متوالی با اضافه‌شدن چهار الکترون، احیاء شده و آب تولید می‌شود. با این وجود این واکنش ناکامل بوده و به دلیل احیاء ناقص اکسیژن، مقادیر اندکی از واسطه‌های توکسیک بسیار فعال و با عمر کوتاه تولید می‌شوند. این واسطه‌ها عبارتند از سوپراکسید ($O_2^{\bullet-}$) که به طور خودبه‌خودی تحت تأثیر آنزیم سوپراکسید دیس‌موتاز (SOD) تبدیل به پراکسید هیدروژن (H_2O_2) می‌شود. H_2O_2 از $O_2^{\bullet-}$ پایدارتر است و می‌تواند از غشاهای زیستی عبور کند. در حضور فلزاتی نظیر Fe^{2+}، H_2O_2 به رادیکال شدیداً واکنش دهنده هیدروکسیل $OH^{\bullet}$ تبدیل می‌شود. پرتوتابی یونیزه و دوزهای بالای نور ماوراء بنفش می‌توانند با هیدرولیز آب به یون هیدروکسیل ($OH^{\bullet}$) و رادیکال آزاد هیدروژن ($H_{\bullet}$)، تولید ROS را افزایش دهند.
- **ROS در گلبول‌های سفید فاگوسیت کننده، به ویژه نوتروفیل‌ها** به عنوان سلاحی برای از بین بردن میکروب‌های بلعیده شده و سایر مواد، در جریان التهاب تولید می‌شود (فصل ۲). ROS طی فرایندی شبیه به تنفس میتوکندریایی که انفجار تنفسی (یا انفجار اکسیداتیو) نامیده می‌شود، در فاگولیزوزوم گلبول‌های سفید تولید می‌گردد. در این فرآیند، اکسیداز فاگوسیتی موجود در غشاء فاگولیزوزوم تولید سوپراکسید را کاتالیز می‌کند که آن هم به نوبه خود به H_2O_2 تبدیل می‌شود. سپس H_2O_2 نیز به

1- Reduction-oxidation (redox)



شکل ۱۶ ۱. تولید، حذف و نقش گونه‌های واکنش دهنده اکسیژن (ROS) در آسیب سلول. تولید ROS توسط بسیاری از محرک‌های آسیب‌زا افزایش می‌یابد. این رادیکال‌های آزاد از طریق تخریب خود به خودی و نیز توسط سیستم‌های آنزیمی اختصاصی، از بین می‌روند. تولید بیش از حد یا حذف ناکافی رادیکال‌های آزاد سبب تجمع آنها در سلول شده که ممکن است با تخریب لیپیدها (از طریق پراکسیداسیون)، پروتئین‌ها و DNA سبب آسیب سلولی گردد. SOD: سوپراکسید دیس‌موتاز.

جدول ۳-۱. رادیکال‌های آزاد اصلی دخیل در آسیب سلولی

رادیکال آزاد	مکانیسم‌های تولید	مکانیسم‌های حذف	تأثیرات پاتولوژیک
سوپراکسید ($O_2^{\bullet}$)	احیاء ناقص O_2 در هنگام فسفریلاسیون اکسیداتیو در میتوکندری، توسط اکسیداز فاگوسیتی در گلبول‌های سفید	تبدیل به H_2O_2 و O_2 توسط سوپراکسید دسموتاز	تأثیرات مستقیم آسیب‌رسان به لیپیدها (پراکسیداسیون)، پروتئین‌ها و DNA
پراکسید هیدروژن (H_2O_2)	اغلب بر اثر عملکرد آنزیم سوپراکسید دسموتاز روی سوپراکسید تولید می‌شوند	توسط آنزیم کاتالاز و گلوتاتیون پراکسیداز به H_2O و O_2 تبدیل می‌شود	به $OH^{\bullet}$ و ClO^{-} تبدیل می‌شود که میکروب‌ها و سلول‌ها را تخریب می‌کند
رادیکال هیدروکسیل ($^{\bullet}OH$)	از H_2O، H_2O_2 و O_2^{-} توسط واکنش‌های شیمیایی مختلفی تولید می‌شود	توسط آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز به H_2O تبدیل می‌شود	تأثیرات مستقیم آسیب‌رسان بر روی لیپیدها، پروتئین‌ها و DNA
پراکسی‌نیتریت ($ONOO^{-}$)	تعامل با O_2^{-} و NO با واسطه آنزیم NO سنتاز	تبدیل به نیتریت توسط آنزیم‌ها در میتوکندری و سیتوزول	تأثیرات مستقیم آسیب‌رسان بر روی لیپیدها، پروتئین‌ها و DNA

نوبه خود توسط آنزیم میلوپراکسیداز موجود در گلبول سفید، به ترکیبی بسیار فعال به نام هیپوکلریت تبدیل می‌شود (که ترکیب اصلی موجود در سفیدکننده‌های خانگی است). میلوپراکسیداز آنزیمی است که به میزان فراوان در گلبول‌های سفید خصوصاً نوتروفیل‌ها وجود دارد. ROS رهاشده از نوتروفیل‌ها می‌تواند باعث آسیب بافتی شود.

سلول‌ها مکانیسم‌هایی را برای حذف رادیکال‌های آزاد و کاهش آثار مخرب آنها ایجاد کرده‌اند. رادیکال‌های آزاد ذاتاً ناپایدار بوده و خود به خود از بین می‌روند. به علاوه

سیستم‌های انزیمی و غیرانزیمی مختلفی برای غیرفعال کردن رادیکال‌های آزاد وجود دارند که گاهی جاروبگران رادیکال‌های آزاد[1] نامیده می‌شوند (شکل ۱۶-۱).

- سوپراکسید دسموتاز (SOD) در بسیاری از انواع سلول‌ها یافت می‌شود و سوپراکسید را به H_2O_2 تبدیل می‌کند که توسط کاتالاز تجزیه می‌گردد.
- گلوتاتیون (GSH) پراکسیداز‌ها یک خانواده آنزیمی هستند که عمل اصلی آنها محافظت از سلول در برابر آسیب اکسیداتیو است. فراوان‌ترین عضو این خانواده یعنی گلوتاتیون پراکسیداز ۱، در سیتوپلاسم تمام سلول‌ها یافت می‌شود. این آنزیم تخریب H_2O_2 به H_2O را کاتالیز می‌کند.
- کاتالاز که در پراکسی‌زوم‌ها وجود دارد، تجزیه پراکسید هیدروژن را به H_2O و O_2 کاتالیز می‌کند $[2H_2O_2 \rightarrow O_2+2H_2O]$ این آنزیم، یکی از فعال‌ترین آنزیم‌ها است و می‌تواند در هر ثانیه میلیون‌ها مولکول H_2O_2 را تجزیه کند.
- آنتی‌اکسیدان‌های درون‌زاد یا برون‌زاد (مثل ویتامین‌های E، A و C و بتاکاروتن) ممکن است مانع تشکیل رادیکال‌های آزاد شوند و یا پس از تولید آنها را پاکسازی کنند.

آسیب سلولی ناشی از گونه‌های واکنش دهنده اکسیژن

ROS با تخریب اجزاء مختلف سلول‌ها سبب آسیب سلولی می‌شود (شکل ۱۶-۱):

- پراکسیداسیون چربی در غشاها. پیوندهای دوگانه موجود در لیپیدهای غشایی، نسبت به حمله رادیکال‌های آزاد حاصل از اکسیژن حساس می‌باشند و بنابراین ROS می‌توانند به غشاء پلاسمایی و میتوکندری و لیزوزومی آسیب برسانند. واکنش‌های متقابل لیپید- رادیکال منجر به تشکیل پراکسیدها می‌شوند که خود پراکسیدها ناپایدار و فعال بوده و یک واکنش زنجیره‌ای که قابلیت کاتالیزوری خود را دارد، به راه می‌اندازند.
- اتصالات متقاطع و سایر تغییرات در پروتئین‌ها. رادیکال‌های آزاد تشکیل اتصالات متقاطع پروتئینی با واسطه سولفیدریل را تسهیل کرده و سبب افزایش میزان تجزیه پروتئین‌ها یا از دست رفتن فعالیت عملکردی آنها می‌شوند. به علاوه ممکن است رادیکال‌های آزاد مستقیماً باعث قطعه‌قطعه شدن پلی‌پپتیدها شوند. پروتئین‌های آسیب دیده ممکن است به درستی تا نخورند و سبب آغاز پاسخ پروتئین پیچ نخورده[2] شوند که بعداً توضیح داده می‌شود.
- آسیب DNA. رادیکال‌های آزاد باعث انواع مختلف آسیب DNA مخصوصاً جهش‌ها و شکستگی‌های DNA می‌شوند. این شکل از آسیب DNA در مرگ آپوپتوتیک سلول، پیری و تغییر شکل بدخیم سلول دخیل است.

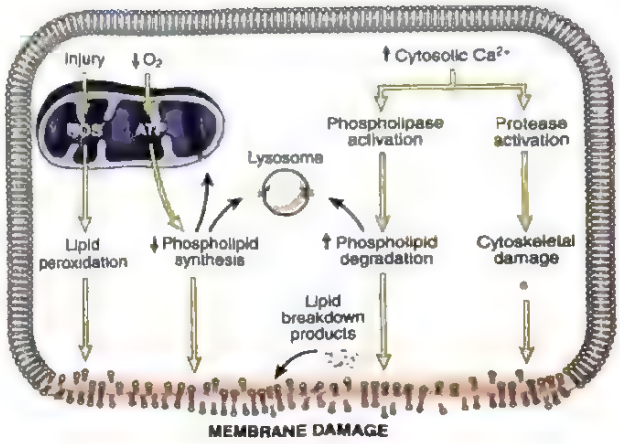
علاوه بر نقش ROS در آسیب سلول و از بین بردن میکروب‌ها، غلظت‌های پایین ROS در بسیاری از مسیرهای پیام‌رسانی[3] در سلول نقش دارند و بنابراین در بسیاری از واکنش‌های فیزیولوژیک دخیلند.

آسیب غشاء

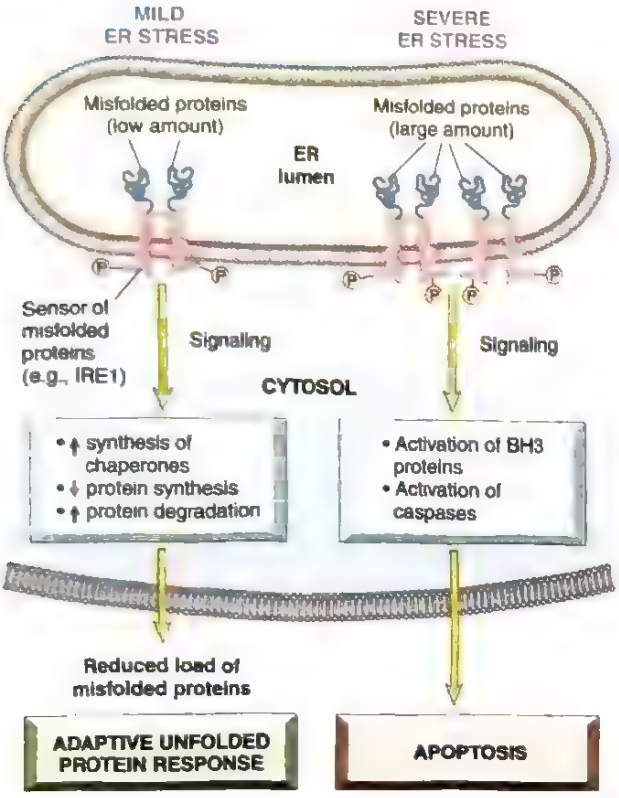
بسیاری از انواع آسیب سلولی که منجر به نکروز می‌شوند، با افزایش نفوذپذیری غشاء سلول مشخص می‌شوند که نهایتاً منجر به آسیب وسیع غشاء می‌گردد. غشاء سلولی ممکن است توسط ROS، کاهش تولید فسفولیپیدها (به دلیل هیپوکسی و محرومیت تغذیه‌ای)، افزایش تخریب (مثلاً به دنبال فعال‌شدن فسفاتاز متعاقب افزایش کلسیم داخل سلولی) و اختلالات سیستم اسکلت سلولی که به عنوان لنگر غشاء سلولی عمل می‌کنند، آسیب ببیند (شکل ۱۷-۱). مهم‌ترین محل‌های آسیب غشایی عبارتند از:

- آسیب غشاء میتوکندریایی. همان‌طور که قبلاً بیان شد.
- آسیب غشاء پلاسمایی. آسیب غشاء پلاسمایی منجر به از دست رفتن تعادل اسمزی و ورود مایعات و یون‌ها به داخل سلول و نیز باعث از دست رفتن محتویات سلول می‌شود.
- آسیب به غشاهای لیزوزومی سبب نشت آنزیم‌های آنها به داخل سیتوپلاسم و فعال‌شدن هیدرولازهای اسیدی در pH اسیدی داخل سلول آسیب دیده (مثلاً ایسکمیک) می‌شود. فعال‌شدن این آنزیم‌ها منجر به هضم آنزیمی بسیاری از اجزاء سلول و آسیب غیرقابل بازگشت شده و سلول به طریق نکروز می‌میرد.

1- Free radical scavengers
2- Unfolded protein response
3- Signaling



شکل ۱۷-۱. مکانیسم‌های آسیب غشایی. کاهش O_2 و افزایش کلسیم سیتوزولی معمولاً در ایسکمی دیده می‌شوند. اما ممکن است با سایر آسیب‌های سلولی نیز همراهی داشته باشند. گونه‌های واکنشی اکسیژن که اغلب به دنبال برقراری مجدد جریان خون در بافت‌های ایسکمیک تولید می‌شوند. همچنین باعث آسیب غشایی می‌شوند (نشان داده نشده است).



شکل ۱۸-۱. پاسخ پروتئین پیچ نخورده و استرس شبکه اندوپلاسمی (ER). وجود پروتئین‌های بد پیچ خورده در ER توسط حسگرهای موجود در غشاء ER نظیر کیناز IRE-1 شناسایی می‌شود که خود، الیگومرهای فعال شده با فسفریلاسیون را تشکیل می‌دهند (نسبت هر دو آنها با میزان پروتئین بد پیچ‌خورده تناسب دارد). این امر سبب فعال‌شدن پاسخ سازگار کننده پروتئین بد پیچ‌خورده می‌شود که می‌تواند سلول را در مقابل عواقب مضر پروتئین‌های بد پیچ خورده محافظت کند. هنگامی که مقدار پروتئین‌های بد پیچ خورده آنقدر زیاد باشد که امکان اصلاح آنها وجود نداشته باشد، مسیر میتوکندریایی آپوپتوز را فعال می‌کند و سلول آسیب دیده‌ای که امکان ترمیم ندارد، می‌میرد. این فرایند «پاسخ نهایی پروتئین پیچ‌نخورده» نام دارد. IRE1: آنزیم ۱ وابسته به اینوزیتول.

اختلال در هموستاز کلسیم

یون‌های کلسیم به طور طبیعی به عنوان پیام‌رسان ثانویه در بسیاری از مسیرهای پیام‌رسانی نقش دارند اما اگر به میزان بیش از حد به درون سیتوپلاسم سلول آزاد شوند، به یک عامل مهم آسیب سلولی تبدیل می‌شوند. کلسیم آزاد داخل سیتوزول به طور طبیعی در غلظت بسیار کمتر (کمتر از ۰/۱ میکرومول) نسبت به کلسیم خارج سلولی (۱/۳ میلی‌مول) حفظ می‌شود و کلسیم داخل سلولی به طور عمده در میتوکندری و شبکه اندوپلاسمی نگه داشته می‌شود. ایسکمی و برخی سموم در ابتدا با افزایش آزادسازی کلسیم از منابع داخل سلولی و سپس با افزایش ورود کلسیم از میان غشاء پلاسمایی آسیب دیده باعث افزایش کلسیم سیتوزولی می‌شوند. کلسیم بیش از حد داخل سلولی ممکن است با فعال‌کردن آنزیم‌های متعدد مثل پروتئازها و فسفولیپازها باعث آسیب اجزاء سلولی و نهایتاً آسیب سلولی گردد.

استرس شبکه اندوپلاسمی

تجمع پروتئین‌های بد پیچ‌خورده در سلول می‌تواند مسیرهای جبرانی را در شبکه اندوپلاسمی تحت تأثیر قرار داده و از طریق آپوپتوز سبب مرگ سلول شود. در طی تولید طبیعی پروتئین، چاپرون‌ها[1] در شبکه اندوپلاسمی، پیچ‌خوردن صحیح پروتئین‌های تازه تولید شده را کنترل می‌کنند اما این فرآیند ناقص بوده و برخی از پلی‌پپتیدهایی که به صورت نادرست پیچ خورده‌اند، یوبی‌کوئیتینیزه می‌شوند و هدف پروتئولیز قرار می‌گیرند. اگر پروتئین‌های بد پیچ‌خورده در شبکه اندوپلاسمی تجمع یابند، در ابتدا یک پاسخ حفاظتی در سلول به نام «**پاسخ پروتئین‌های پیچ‌نخورده**» برانگیخته می‌شود (**شکل ۱۸-۱**). این پاسخ سازگارکننده مسیرهای پیام‌رسانی را فعال می‌کند که تولید چاپرون‌ها را افزایش داده و ترجمه

1- Chaperons

پروتئین‌ها را کاهش می‌دهند و به این ترتیب سطح پروتئین‌های بد پیچ‌خورده در سلول پایین می‌آید. هنگامی که مقادیر زیادی از پروتئین‌های بد پیچ‌خورده در سلول تجمع پیدا کنند و پاسخ‌های سازگار کننده در مقابل آنها ناتوان شوند، سیگنال‌هایی تولید می‌شوند که حسگرهای پیش‌آپوپتوزی را تحریک کرده و در نهایت منجر به آپوپتوز عمدتاً از مسیر میتوکندریایی (داخلی) می‌گردند.

تجمع پروتئین‌های بد پیچ خورده در داخل سلول ممکن است ناشی از اختلالاتی باشد که سبب افزایش تولید این پروتئین‌ها و یا کاهش توانایی حذف آنها می‌شوند. این اتفاق ممکن است از جهش‌های ژنی منشأ بگیرد که سبب می‌شوند پروتئین‌های غیرطبیعی تولید شوند و یا از پیری که با کاهش ظرفیت تصحیح پیچ‌خوردگی‌های نادرست همراه است، عفونت‌ها، به ویژه عفونت‌های ویروسی که در آنها مقادیر زیادی از پروتئین‌های میکروبی در داخل سلول ساخته می‌شوند، به طوری که از توانایی سیستم کنترل کیفی سلول که به طور طبیعی پیچ‌خوردگی صحیح پروتئین‌ها را مدیریت می‌کند، فراتر می‌باشد، تغییر در pH داخل سلول و یا وضعیت ردوکس (اکسیداسیون-احیا) نشأت بگیرد. محرومیت از گلوکز و اکسیژن مثلاً در ایسکمی و هیپوکسی، می‌تواند میزان پروتئین‌های بد پیچ‌خورده را افزایش دهد.

بد پیچ‌خوردن پروتئین در داخل سلول می‌تواند با ایجاد کمبود یک پروتئین اساسی و یا با القاء آپوپتوز سبب بیماری شود (جدول ۴-۱). پروتئین‌های بد پیچ‌خورده معمولاً فعالیت خود را از دست می‌دهند و سریعاً تجزیه می‌شوند که هر دوی این اتفاقات می‌توانند در از دست رفتن عملکرد سلول دخیل باشند. اگر این عملکرد، عملکردی اساسی باشد آسیب سلولی ایجاد می‌شود. یک مثال که در آن، این وقایع رخ می‌دهد بیماری فیبروز کیستیک است. در این بیماری جهش‌های ارثی در یک پروتئین انتقالی غشاء مانع از پیچ‌خوردن صحیح پروتئین می‌شوند. مرگ سلول در نتیجه پروتئین‌های بد پیچ خورده ویژگی تعدادی از بیماری‌ها است (جدول ۴-۱ را ببینید).

آسیب DNA

مواجهه سلول با پرتوتابی یا عوامل شیمی‌درمانی، تولید داخل سلولی ROS و اکتساب جهش‌ها می‌توانند سبب آسیب DNA شوند و اگر این آسیب شدید باشد، مرگ آپوپتوتیک سلول را تحریک می‌کند. آسیب DNA توسط پروتئین‌های نگهبان داخل سلولی حس می‌شود و آنها پیام‌هایی را مخابره می‌کنند که منجر به تجمع پروتئین p53 می‌شود. p53 در ابتدا چرخه سلولی را (در مرحله G1) متوقف می‌کند تا امکان ترمیم DNA را قبل از همانندسازی فراهم کند (فصل ۶). با این وجود، اگر آسیب به حدی زیاد باشد که ترمیم با موفقیت صورت نگیرد، p53 آپوپتوز را عمدتاً از طریق مسیر میتوکندریایی فعال می‌کند. هنگامی که p53 دچار جهش می‌شود یا حذف می‌گردد (آنچنان که در برخی سرطان‌ها رخ می‌دهد)، سلول‌های حاوی DNA آسیب دیده که باید در حالت طبیعی دچار آپوپتوز شوند، زنده می‌مانند. در این سلول‌ها آسیب DNA ممکن است منجر به انواع مختلف تغییرات ژنومیک (مثل حذف کروموزومی) شوند و سبب تغییر شکل نئوپلاستیک گردند (فصل ۶).

مثال‌های آسیب‌شناسی بالینی از آسیب سلولی و نکروز

مکانیسم‌های دخیل در برخی علل شایع آسیب سلولی که منجر به نکروز می‌شوند، در ادامه مورد بحث قرار می‌گیرند.

هیپوکسی و ایسکمی

محرومیت از اکسیژن یکی از شایع‌ترین علل آسیب سلولی و مرگ نکروتیک سلولی در طب بالینی است. اکسیژن برای فسفریلاسیون اکسیداتیو و تولید ATP به عنوان ذخیره انرژی سلولی ضروری است. بنابراین، سلول‌های محروم از اکسیژن در خطر نارسایی شدید در بسیاری از عملکردهای اساسی خود هستند. برخلاف هیپوکسی که در آن جریان خون حفظ شده و تولید انرژی به روش گلیکولیز بی‌هوازی ادامه می‌یابد، ایسکمی تحویل مواد مورد نیاز برای گلیکولیز را مختل می‌کند. بنابراین، در بافت ایسکمیک نه تنها متابولیسم هوازی متوقف می‌شود بلکه پس از اتمام مواد اولیه گلیکولیز تولید انرژی بی‌هوازی نیز متوقف می‌گردد و بر اثر تجمع متابولیت‌ها گلیکولیز مهار می‌شود که این متابولیت‌ها در حالت طبیعی با جریان خون پاکسازی می‌شوند. به همین دلیل آسیب ناشی از ایسکمی سریع‌تر و شدیدتر از هیپوکسی است.

سلول‌های در معرض استرس هیپوکسی که بلافاصله نمی‌میرند، مکانیسم‌های جبرانی را فعال می‌کنند که توسط عوامل رونویسی خانواده «فاکتور قابل القاء با هیپوکسی»[1]

1- Hypoxia-inducable factor-1

جدول ۴-۱. بیماری‌های ناشی از پروتئین‌های نادرست پیچ‌خورده

بیماری	پروتئین درگیر	پاتوژنز
بیماری‌های ناشی از پروتئین‌های جهش یافته‌ای که تجزیه می‌شوند و منجر به کمبود آنها می‌شود		
فیبروز کیستیک[a]	CFTR (تنظیم کننده هدایت عرضی غشایی فیبروز سیستیک)	فقدان CFTR منجر به اختلال در انتقال یون‌ها می‌شود.
هیپرکلسترولمی فامیلی	گیرنده LDL	فقدان گیرنده LDL باعث هیپرکلسترولمی می‌شود.
بیماری تای ـ ساکس	زیرواحد β هگزوز آمینیداز	کمبود آنزیم لیزوزومی باعث ذخیره گانگلیوزیدهای GM_2 در نورون‌ها می‌شود.
بیماری‌های ناشی از پروتئین‌های بد پیچ خورده‌ای که با واسطه استرس ER سبب مرگ سلول می‌شوند		
رتینیت پیگمنتوزا	رودوپسین	پیچ‌خوردگی نادرست رودوپسین باعث از دست رفتن فوتورسپتورها و نابینایی می‌گردد.
بیماری کروتزفلد ـ جاکوب	پریون‌ها	پیچ‌خوردگی غیرطبیعی PrPsc باعث مرگ سلول نورونی می‌شود
بیماری‌های ناشی از پروتئین‌های بد پیچ‌خورده‌ای که در آنها هم مرگ سلول با واسطه استرس ER و هم کمبود عملکردی پروتئین رخ می‌دهد		
کمبود α_1 آنتی‌تریپسین	α_1 آنتی‌تریپسین	ذخیره پروتئین‌های فاقد عملکرد در هپاتوسیت‌ها باعث آپوپتوز می‌شود. فقدان فعالیت آنزیمی در ریه‌ها منجر به تخریب بافت الاستیک و ایجاد آمفیزم می‌گردد.

a. بدپیچ‌خوردگی مسئول اختلال عملکرد پروتئین و آسیب سلولی در زیرگروهی از مولکول‌ها می‌باشد.

مثال‌های ذکر شده بیماری‌هایی هستند که به نظر می‌رسد مکانیسم اصلی اختلال عملکرد یا آسیب سلول و بافت در آنها، پیچ‌خوردگی نادرست پروتئین باشد.

CFTR تنظیم کننده هدایت عرض غشایی فیبروز کیستیک؛ LDL، لیپوپروتئین با چگالی پایین؛ PrP: پروتئین پریون.

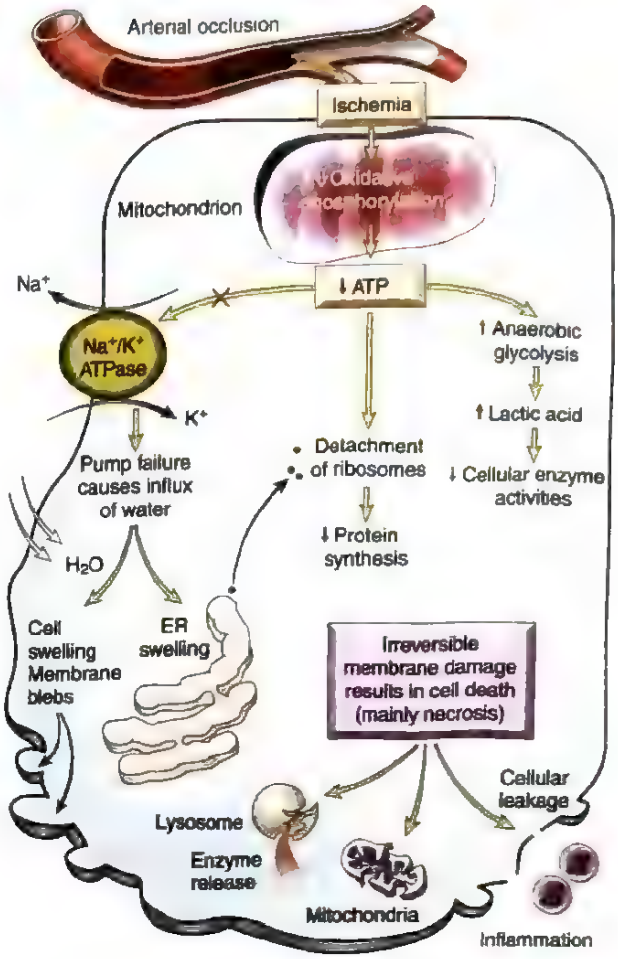
(HIF) آغاز می‌شوند. HIF تولید چندین پروتئین را تحریک می‌کند و این پروتئین‌ها به سلول کمک می‌کنند تا در شرایط کم اکسیژن زنده بماند. برخی از این پروتئین‌ها، نظیر فاکتور رشد اندوتلیال عروقی[1] (VEGF)، رشد عروق جدید را تحریک کرده و سعی در افزایش جریان خون و تأمین اکسیژن دارند. سایر پروتئین‌های القا شده به وسیله HIF با تحریک برداشت گلوکز و گلیکولیز، سبب تغییرات سازگار کننده در متابولیسم سلولی می‌شوند. گلیکولیز بی‌هوازی، با استفاده از گلوکز به دست آمده از جریان خون یا گلوکز حاصل از هیدرولیز داخل سلولی گلیکوژن، می‌تواند در غیاب اکسیژن، ATP تولید کند. بنابراین برخی از بافت‌های طبیعی که به دلیل حضور گلیکوژن، ظرفیت گلیکولیتیک بالاتری دارند (مثل کبد و عضله مخطط)، نسبت به بافت‌هایی با ذخایر گلیکوژن محدود (مثل مغز) با احتمال بیشتری در هنگام کمبود اکسیژن و کاهش فسفریلاسیون اکسیداتیو زنده می‌مانند.

هیپوکسی و ایسکمی طول کشیده یا شدید منجر به تخلیهٔ ATP سلول می‌شوند. از دست رفتن این منبع انرژی حیاتی باعث نارسایی پمپ سدیم غشاء پلاسمایی، کاهش PH داخل سلولی که به نوبع خود موجب تغییر در فعالیت بسیاری آنزیم‌ها می‌گردد، افزایش تولید گونه‌های واکنشی اکسیژن و اختلال در سنتز پروتئین می‌شود (شکل ۱۹-۱). این تغییرات در مبحث آسیب میتوکندری شرح داده شده‌اند.

آسیب ایسکمی- فونرسانی مجدد

تحت شرایط خاصی، برگرداندن جریان خون به بافت ایسکمیک ولی زنده، به طور متناقضی سبب افزایش آسیب سلول می‌شود. این برخلاف نتیجه مورد انتظار از بازگرداندن جریان خون می‌باشد که به طور طبیعی سبب بهبودی سلول دچار آسیب برگشت‌پذیر می‌شود. این پدیده «آسیب ایسکمی -

1- Vascular endothelial growth factor



شکل ۱۹-۱. نتایج ریخت‌شناسی و عملکردی هیپوکسی و ایسکمی. فقط ناحیهٔ پایین سمت چپ سلول متورم نشان داده شده؛ ولی مشخصاً تورم سلولی در سرتاسر سلول آسیب دیده یکنواخت است.

خونرسانی مجدد[1] نامیده می‌شود و از نظر بالینی فرآیند مهمی است که ممکن است در آسیب بافتی به ویژه پس از ایسکمی میوکارد و مغز نقش قابل توجهی داشته باشد.

مکانیسم‌های متعددی ممکن است در تشدید آسیب سلولی ناشی از خونرسانی مجدد بافت ایسکمیک نقش داشته باشند:

- ممکن است در طی اکسیژن‌رسانی مجدد، به دلیل افزایش تولید *ROS* آسیب شدید گردد (بعداً بحث خواهد شد). برخی از انواع ROS ممکن است توسط سلول‌های آسیب دیده‌ای تولید شوند که میتوکندری‌های آنها تخریب شده و قادر به احیاء کامل اکسیژن نیستند و در ضمن ممکن است همزمان مکانیسم‌های دفاعی آنتی‌اکسیدان سلول نیز در اثر ایسکمی مختل شده باشد و این مسئله مشکل را تشدید می‌کند. علاوه بر اینها ROS تولید شده توسط گلبول‌های سفید ارتشاح یافته نیز به تخریب سلول‌های آسیب دیده مستعد کمک می‌کند.
- ورود کلسیم به داخل سلول ممکن است با مکانیسم‌هایی که قبلاً شرح داده شد باعث آسیب شود.

التهابی که در اثر آسیب ایسکمیک ایجاد شده است ممکن است با خونرسانی مجدد تشدید شود زیرا در این شرایط ورود گلبول‌های سفید و پروتئین‌های پلاسما به محل افزایش می‌یابد. محصولات گلبول‌های سفید فعال شده ممکن است آسیب بافتی مضاعفی ایجاد کنند (فصل ۲). همچنین فعال‌شدن سیستم کمپلمان ممکن است در آسیب ایسکمی- خونرسانی مجدد دخیل باشد.

آسیب سلولی ناشی از سموم

سموم شامل مواد شیمیایی محیطی و مواد تولید شده توسط پاتوژن‌های عفونی هستند و سبب آسیب سلولی می‌شوند که در نهایت از طریق نکروز به مرگ سلول می‌انجامند. انواع مختلف سموم با دو مکانیسم کلی آسیب سلولی ایجاد می‌کنند:

- سموم با اثر مستقیم: برخی از سموم مستقیماً از طریق ترکیب‌شدن با یک جزء مولکولی حیاتی یا یک ارگانل سلولی عمل خود را انجام می‌دهند. به عنوان مثال، در مسمومیت با کلرید جیوه (که ممکن است به دلیل خوردن غذای دریایی آلوده رخ دهد) (فصل ۷)، جیوه به گروه‌های سولفیدریل پروتئین‌های مختلف در غشاء سلول متصل شده و باعث مهار نقل و انتقالات وابسته به ATP و نیز افزایش نفوذپذیری غشاء می‌شود. بسیاری از عوامل شیمی‌درمانی ضد نئوپلاسم هم با آثار سیتوتوکسیک مستقیم و عمدتاً آسیب DNA باعث آسیب سلولی می‌شوند. سموم تولید شده توسط عوامل عفونی نیز در این دسته جای می‌گیرند. این سموم اغلب با هدف قرار دادن پروتئین‌هایی در سلول میزبان که برای عملکردهای اساسی لازمند، نظیر تولید پروتئین و انتقال یون، سبب آسیب می‌شوند. به عنوان مثال، سم دیفتری که توسط کورینه‌باکتریوم دیفتریه تولید می‌شود تولید پروتئین‌ها را مهار کرده و همچنین زیر واحدهای مختلف سم سیاه‌زخم که توسط باسیلوس آنتراسیس تولید می‌شوند باعث تحریک ورود آب به داخل سلول شده و آنزیم‌های حیاتی

1- Ischemia-reperfusion injury

مثل MAP کیناز را که در بسیاری از عملکردهای اصلی سلول نقش دارند، تخریب می‌نمایند.

- **سموم نهفته.** گروهی از مواد شیمیایی سمی به طور ذاتی فعال نیستند و برای اثر روی سلول‌های هدف، ابتدا باید به متابولیت‌های واکنش دهنده تبدیل شوند. این تغییرات اغلب توسط سیتوکروم P450 در شبکه اندوپلاسمی صاف کبد و سایر ارگان‌ها انجام می‌شود. اگرچه متابولیت‌ها ممکن است با اتصال مستقیم کووالان به پروتئین‌ها و لیپیدها باعث تخریب غشاء و آسیب سلولی شوند ولی مهم‌ترین مکانیسم آسیب سلولی در اینجا تشکیل رادیکال‌های آزاد است. دو مثال کلاسیک از این نوع آسیب شامل حلال تتراکلرید کربن و داروی استامینوفن می‌باشند.
- **تتراکلرید کربن** *(CCl_4)* – در گذشته در صنعت خشکشویی به کار می‌رفت ولی امروزه ممنوع شده است. CCl_4، عمدتاً در کبد به یک رادیکال آزاد سمی $CCl_3^{\bullet}$ تبدیل می‌شود. این رادیکال آزاد، عمدتاً از طریق پراکسیداسیون فسفولیپیدهای غشاء سبب آسیب سلولی می‌گردد. در کمتر از ۳۰ دقیقه پس از تماس با CCl_4، میزان تخریب غشاء شبکه اندوپلاسمی در هپاتوسیت‌ها به حدی می‌رسد که ساخت آنزیم‌ها و پروتئین‌های پلاسما کاهش می‌یابد. در عرض ۲ ساعت شبکه اندوپلاسمی صاف متورم می‌شود و ریبوزوم‌ها از شبکه اندوپلاسمی خشن جدا می‌شوند. بر اثر کاهش در تولید پروتئین‌های انتقالی، کاهش ترشح تری‌گلیسریدها رخ می‌دهد که منجر به کبد چرب ناشی از مسمومیت با تتراکلرید کربن می‌گردد. آسیب میتوکندریایی به دنبال آن ایجاد می‌شود و متعاقباً کاهش ذخایر ATP منجر به نقص در نقل و انتقالات یونی و تورم پیش‌رونده سلول می‌گردد. همچنین غشاهای پلاسمایی توسط پراکسیداسیون چربی آسیب می‌بینند. نتیجه نهایی می‌تواند مرگ سلول باشد.
- **مسمومیت با استامینوفن**، استامینوفن یک مسکن و داروی ضد تب است که به صورت گسترده مورد استفاده قرار می‌گیرد و عامل اصلی نارسایی کبدی حاد در ایالات متحده می‌باشد (فصل ۱۴). در دوزهای معمول توصیه شده، مسیرهای متابولیک که استامینوفن را به محصولات غیرسمی تبدیل می‌کنند، غلبه دارند ولی در صورت مصرف دوزهای بالای استامینوفن، این مسیرها اشباع می‌شوند و دارو در کبد توسط سیستم P450 به یک واسطه بسیار سمی تبدیل می‌شود که باعث آسیب سلول کبدی می‌گردد.

سازگاری سلول با استرس

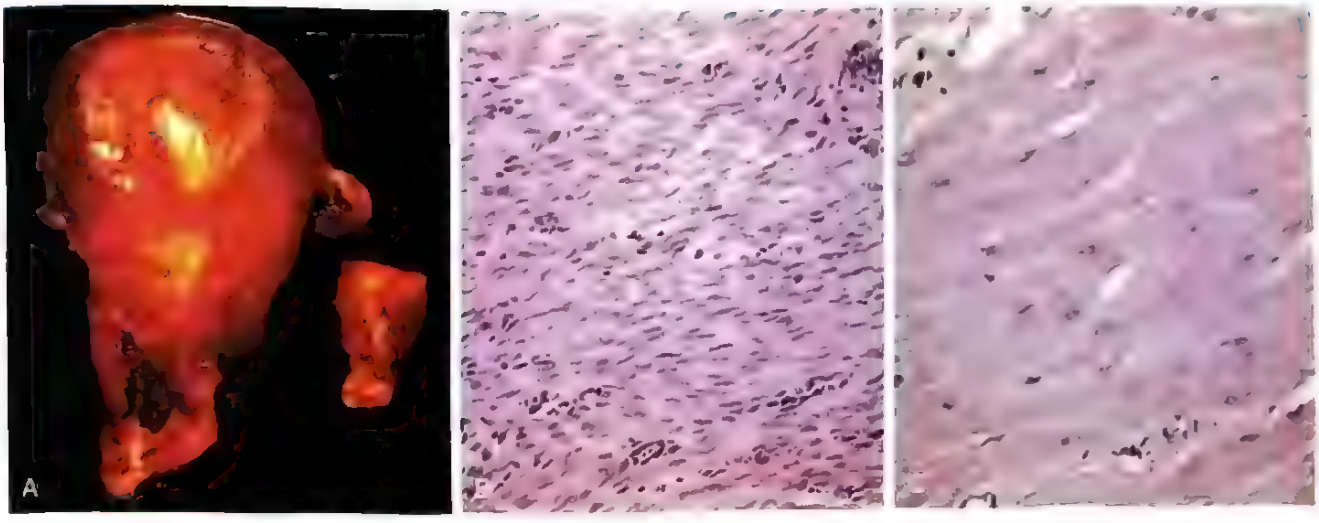
سازگاری شامل تغییرات برگشت‌پذیر در تعداد، اندازه، فنوتیپ، فعالیت متابولیک یا عملکرد سلول‌ها در پاسخ به تغییرات محیطی است. سازگاری‌های فیزیولوژیک معمولاً نشان‌دهنده پاسخ سلول‌ها به محرک‌های طبیعی ناشی از هورمون‌ها یا واسطه‌های شیمیایی درونزاد (نظیر بزرگ‌شدن پستان‌ها و رحم با واسطه هورمون‌ها در طی بارداری) هستند و یا بیانگر نیازهای ناشی از بار مکانیکی می‌باشند (مثلاً در استخوان‌ها یا عضلات). سازگاری‌های پاتولوژیک در پاسخ به استرس ایجاد شده و به سلول کمک می‌کنند تا عملکرد و ساختار خود را به نحوی تغییر دهد که از آسیب بگریزد. البته با این کار تا حدی عملکرد طبیعی خود را از دست می‌دهد. سازگاری‌های فیزیولوژیک و پاتولوژیک چندین شکل متفاوت دارند که در ادامه مورد بحث قرار می‌گیرند.

هیپرتروفی

هیپرتروفی افزایش در اندازه سلول‌ها و در نتیجه افزایش در اندازه عضو است. در مقابل، هیپرپلازی با افزایش در تعداد سلول‌ها مشخص می‌شود (که بعداً بحث خواهد شد). به عبارت دیگر در هیپرتروفی خالص هیچ سلول جدیدی وجود ندارد و فقط سلول‌ها بزرگتر می‌شوند که به دلیل افزایش میزان پروتئین‌های ساختاری و ارگانل‌ها است. هیپرتروفی خالص عمدتاً محدود به انواع سلولی است که توانایی محدودی برای تقسیم‌شدن دارند. در سایر بافت‌ها، هیپرتروفی و هیپرپلازی ممکن است همزمان با هم نیز رخ دهند و هر دو منجر به بزرگ‌شدن عضو می‌شوند.

هیپرتروفی می‌تواند فیزیولوژیک یا پاتولوژیک باشد و می‌تواند ناشی از افزایش نیاز عملکردی بوده و یا در اثر عوامل رشد و محرک‌های هورمونی رخ دهد.

- **بزرگی فیزیولوژیک قابل ملاحظه رحم** در طول حاملگی در نتیجه هیپرتروفی و هیپرپلازی عضله صاف ناشی از تحریک استروژنی می‌باشد (شکل ۲۰-۱). در مقابل، سلول‌های عضله مخطط در قلب و عضله اسکلتی در پاسخ به افزایش بار کاری تنها دچار هیپرتروفی می‌شوند، زیرا



شکل ۲۰-۱. هیپرتروفی فیزیولوژیک رحم در طی حاملگی. (A) نمای ظاهری رحم غیرباردار (راست) و رحم باردار (چپ) که به علت خون‌ریزی بعد از زایمان برداشته شده است. (B) سلول‌های عضله صاف دوکی شکل کوچک در یک رحم غیرباردار. (C) سلول‌های عضلانی صاف بزرگ، چاق و هیپرتروفیه در یک رحم باردار؛ آنها را با B مقایسه نمایید (B و C، بزرگنمایی یکسان).

سلول‌های عضلانی بالغ ظرفیت محدودی برای تقسیم‌شدن دارند.

- یک مثال برای هیپرتروفی پاتولوژیک، بزرگی قلب است که بر اثر افزایش فشارخون یا سایر بیماری‌هایی که باعث افزایش فشار داخل قلبی می‌شوند مثل تنگی دریچه آئورت (استنوز) رخ می‌دهد (شکل ۲۱-۱). در این وضعیت، سلول میوکاردی که به طور مداوم در معرض افزایش بار کاری است، از طریق بزرگ‌شدن سلول، سازگاری پیدا می‌کند تا بتواند نیروی انقباضی بالاتر مورد نیاز را تأمین کند. هیپرتروفی همچنین می‌تواند مقدمه‌ای برای آسیب سلولی باشد.

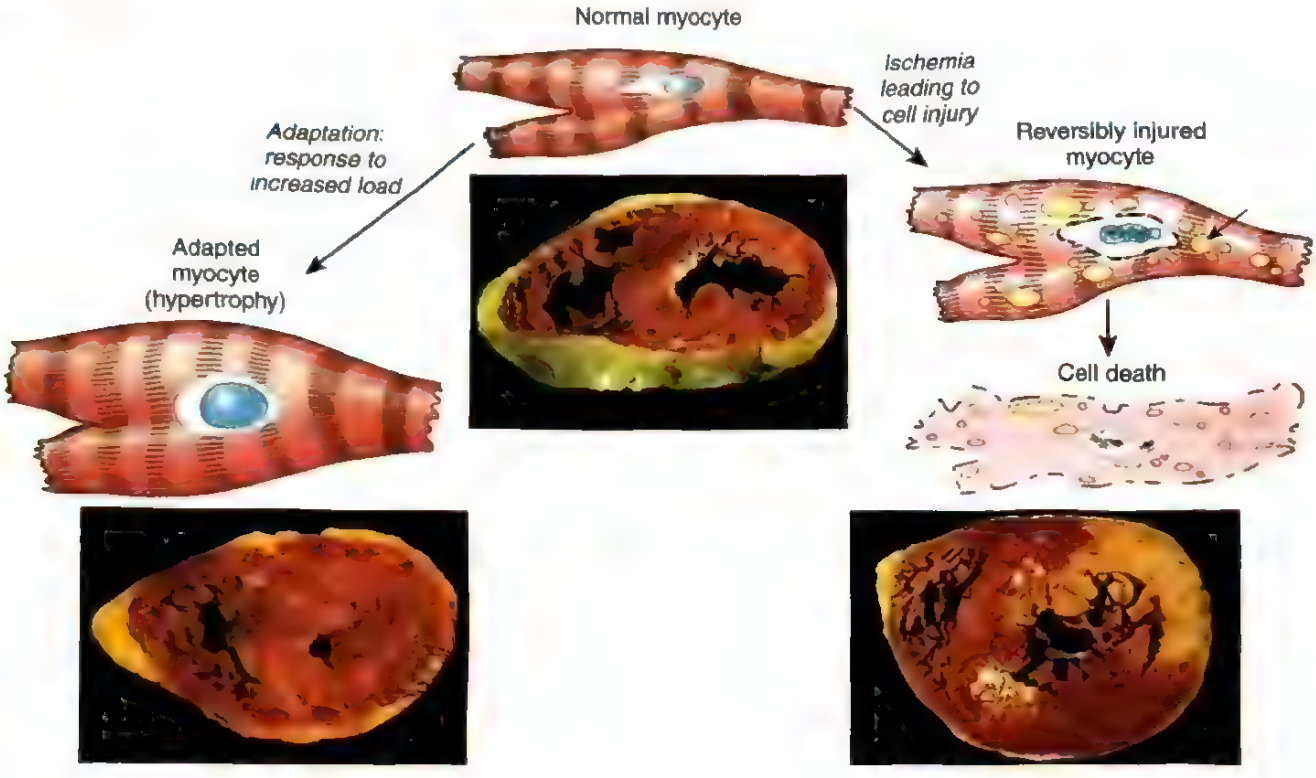
مکانیسم‌های هیپرتروفی بیشتر از همه در قلب بررسی شده‌اند. در پاسخ به آسیب مکانیکی مثل کشیدگی عضله، با افزایش آزادشدن واسطه‌های محلول که رشد سلولی را تحریک می‌کنند مثل عوامل رشد و هورمون‌های آدرنرژیک هیپرتروفی قلبی رخ می‌دهد. این محرک‌ها مسیرهای پیام‌رسانی را فعال می‌کنند که منجر به القاء تعدادی از ژن‌ها شده و آنها نیز به نوبه خود ساخت تعدادی از پروتئین‌های سلولی را تحریک می‌نمایند. در نتیجه پروتئین‌ها و میوفیلامان‌های بیشتر در هر سلول ساخته می‌شود و بنابراین نیروی حاصل از هر انقباض افزایش می‌یابد و اینگونه سلول قادر به برآورده کردن نیاز افزایش یافته خواهد بود.

همچنین ممکن است پروتئین‌های انقباضی از شکل بالغ به اشکال جنینی یا نوزادی تغییر شکل یابند. به عنوان مثال، در جریان هیپرتروفی عضله، زنجیره سنگین میوزین β که انقباض کندتری دارد و از نظر مصرف انرژی، اقتصادی‌تر است، جایگزین زنجیره سنگین میوزین- α می‌شود.

در صورتی که استرس برطرف نشود، یا از میزان توانایی انطباق بافتی بیشتر باشد، سازگاری با استرس، از جمله هیپرتروفی می‌تواند منجر به آسیب سلولی شود. هنگامی که این اتفاق به دنبال فشارخون طول کشیده در قلب رخ دهد، تغییرات دژنراتیو متعددی در الیاف میوکارد ایجاد می‌شوند که مهم‌ترین آنها عبارتند از قطعه‌قطعه شدن و از بین رفتن عناصر انقباضی میوفیبریلی. علل پیشرفت هیپرتروفی به سمت این تغییرات پس‌رفتی، به طور کامل شناخته نشده است. ممکن است برای عروقی که مسئول خونرسانی کافی به الیاف بزرگ شده هستند، یا برای میتوکندری‌های تأمین کننده ATP، یا دستگاه بیوسنتتیک که مسئول تولید پروتئین‌های انقباضی کافی و سایر عناصر اسکلت سلولی است، محدودیت‌هایی وجود داشته باشد. نتیجه نهایی این تغییرات دژنراتیو، اتساع بطن و در نهایت نارسایی قلبی است.

هیپرپلازی

هیپرپلازی شامل افزایش در تعداد سلول‌های یک عضو



شکل ۲۱-۱. ارتباط بین سلول‌های میوکارد طبیعی، سازگار شده، مبتلا به آسیب برگشت‌پذیر و مرده. سازگاری سلولی که در اینجا نشان داده شده، هیپرتروفی است. علت آسیب برگشت‌پذیر ایسکمی بوده و علت آسیب برگشت‌ناپذیر، نکروز انعقادی ایسکمیک می‌باشد. در مثال هیپرتروفی میوکارد *(پایین، چپ)* ضخامت دیواره بطن چپ بیش از ۲cm است (طبیعی: ۱ تا ۱/۵ سانتی‌متر). در میوکارد دچار آسیب برگشت‌پذیر *(بالا، راست)* نقایص عملکردی بدون هیچ تغییر ظاهری یا تغییر در میکروسکوپ نوری و یا تغییرات برگشت‌پذیر نظیر تورم سلولی و تغییر چربی *(پیکان)* مشاهده می‌شود. در نمونه‌ای که نکروز را نشان می‌دهد *(پایین، راست)* ناحیه روشن داخل جداری در ضخامت دیواره خلفی جانبی بطن چپ نشان‌دهنده یک انفارکتوس حاد میوکارد است. هر سه مقطع عرضی میوکارد با تری‌فنیل تترازولیوم کلراید رنگ‌آمیزی شده‌اند که یک سوبسترای آنزیمی است که میوکارد زنده را به رنگ قرمز ارغوانی[1] رنگ‌آمیزی می‌کند. عدم رنگ‌پذیری ناشی از فقدان آنزیم پس از مرگ سلول است.

است و حاصل افزایش تکثیر سلول‌های تمایزیافته و در برخی موارد سلول‌های پیش‌ساز کمتر تمایز یافته است. همان‌طور که قبلاً ذکر شد هیپرپلازی در بافت‌هایی رخ می‌دهد که حاوی جمعیت سلول‌های قابل تکثیر باشند. هیپرپلازی می‌تواند همزمان با هیپرتروفی و معمولاً در پاسخ به محرک مشابه ایجاد شود.

هیپرپلازی می‌تواند فیزیولوژیک یا پاتولوژیک باشد. در هر دو حالت عوامل رشد یا هورمون‌ها، تکثیر سلولی را تحریک می‌کنند.

- دو نوع هیپرپلازی فیزیولوژیک عبارتند از: (۱) هیپرپلازی هورمونی، مثل تکثیر اپی‌تلیوم غده‌ای پستان خانم‌ها در هنگام بلوغ و در حین حاملگی و (۲) هیپرپلازی جبرانی که وقتی قسمتی از بافت برداشته شده یا از دست می‌رود، بافت باقی‌مانده رشد می‌کند. به عنوان مثال، وقتی قسمتی از کبد برداشته می‌شود، فعالیت میتوزی سلول‌های باقی‌مانده کبدی در حدود ۱۲ ساعت بعد آغاز می‌شود و در نهایت کبد را به وزن طبیعی باز می‌گرداند. در این وضعیت محرک‌های هیپرپلازی شامل عوامل رشد پلی‌پپتیدی هستند که توسط هپاتوسیت‌های آسیب ندیده و سلول‌های غیرپارانشیمی موجود در کبد ساخته می‌شوند (فصل ۲). پس از بازگشت کبد به اندازه طبیعی، انواع مختلفی از مهارکننده‌های رشد، تکثیر سلولی را متوقف می‌سازند.

1 magenta

- عدم تعادل هورمونی می‌تواند منجر به هیپرپلازی پاتولوژیک شود. به عنوان مثال، پس از یک دوره قاعدگی طبیعی یک افزایش ناگهانی در تکثیر اپی‌تلیوم رحمی وجود دارد که در حالت طبیعی به دقت توسط آثار تحریکی هورمون‌های هیپوفیزی و استروژن تخمدانی و نیز آثار مهاری پروژسترون تنظیم می‌شود. با به هم خوردن این تعادل، افزایش تحریک استروژنی سبب هیپرپلازی اندومتر می‌شود که یکی از علل شایع خونریزی رحمی غیرطبیعی به شمار می‌رود. هیپرپلازی خوش‌خیم پروستات مثال شایع دیگری از هیپرپلازی پاتولوژیک است که در پاسخ به تحریک هورمونی توسط آندروژن‌ها و استروژن‌ها ایجاد می‌شود.

نکته مهم در تمام این وضعیت‌ها، این است که فرآیند **هیپرپلاستیک تحت کنترل باقی می‌ماند. اگر سیگنال شروع کننده برداشته شود، هیپرپلازی متوقف می‌شود.** تفاوت هیپرپلازی‌های پاتولوژیک با سرطان در همین پاسخ‌دهی به مکانیسم‌های کنترلی تنظیم کننده طبیعی است. در سرطان مکانیسم‌های کنترل رشد به طور دائمی از تنظیم خارج شده و یا غیرمؤثر می‌باشد (فصل ۶). با این وجود، در بسیاری از موارد، هیپرپلازی پاتولوژیک همانند خاک حاصلخیزی است که در نهایت ممکن است سرطان از آن منشأ بگیرد. به عنوان مثال، خطر ایجاد سرطان اندومتر در بیماران دچار هیپرپلازی اندومتر افزایش می‌یابد (فصل ۱۷).

آتروفی

آتروفی به معنای کاهش اندازهٔ یک ارگان یا بافت بر اثر کاهش تعداد و اندازهٔ سلول‌ها می‌باشد (شکل ۲۲-۱). علل آتروفی شامل کاهش بار کاری (به عنوان مثال بی‌حرکت کردن اندام برای بهبود شکستگی)، از دست رفتن عصب‌دهی، کاهش جریان خون، تغذیه ناکافی، از دست رفتن تحریک اندوکرین و پیری (آتروفی ناشی از پیری[1]) است. هر چند بعضی از این محرک‌ها فیزیولوژیک بوده (مثل از دست رفتن تحریک هورمونی در یائسگی) و برخی دیگر پاتولوژیک هستند (مثل از بین رفتن عصب)، اما با این وجود تغییرات اساسی سلولی در آنها یکسان است. آتروفی نشان‌دهنده عقب‌نشینی تطابقی سلول با کسب اندازه کوچکتر می‌باشد که در آن هنوز امکان بقاء سلول وجود دارد. البته با گذشت زمان، آتروفی شدیدتر شده و سلول‌های آسیب دیده از حد آستانه عبور می‌کنند و دچار آپوپتوز می‌شوند.

آتروفی سلولی حاصل ترکیبی از کاهش تولید پروتئین و افزایش تخریب پروتئین است.

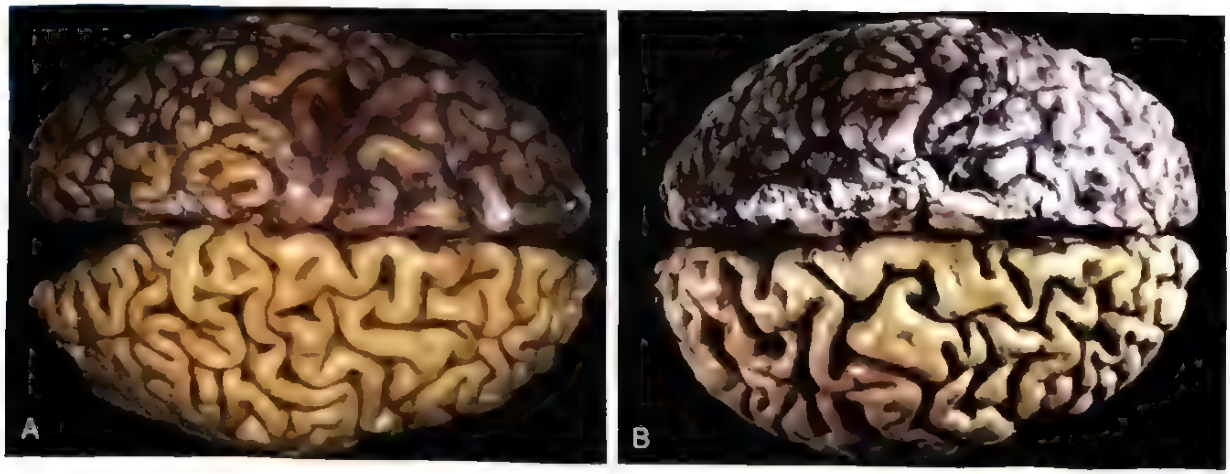
- تولید پروتئین در اثر کاهش فعالیت متابولیک کاهش می‌یابد.
- تخریب پروتئین‌های سلولی عمدتاً از مسیر یوبی‌کوئیتین - پروتئازوم[2] انجام می‌شود. کمبود مواد غذایی و عدم استفاده از سلول، ممکن است سبب فعال‌شدن یوبی‌کوئیتین لیگازها شده که خود باعث اتصال کپی‌های متعدد پپتیدهای کوچک یوبی‌کوئیتین به پروتئین‌های سلولی می‌شوند و آنها را هدف تخریب در پروتئازوم قرار می‌دهند.
- در بسیاری از موارد، آتروفی با افزایش اتوفاژی و در نتیجه افزایش در تعداد واکوئل‌های اتوفاژیک همراه است. همان‌طور که قبلاً ذکر شد، اتوفاژی فرآیندی است که در آن سلول گرسنه به منظور حفظ بقاء، ارگانل‌های خود را می‌خورد.

متاپلازی

متاپلازی تغییری است که در آن یک نوع سلول بالغ به وسیله نوع دیگری از سلول بالغ جایگزین می‌شود. در این شکل از سازگاری سلولی، یک نوع سلول که به استرس خاصی حساس است توسط نوع دیگری از سلول که مقاومت بهتری در محیط نامطلوب دارد جایگزین می‌شود. به نظر می‌رسد متاپلازی حاصل برنامه‌ریزی مجدد سلول‌های بنیادی[3] جهت تمایز در یک مسیر جدید است و نه یک تغییر فنوتیپی (تغییر تمایز) سلول‌های تمایز یافته قبلی.

یک مثال برای متاپلازی اپی‌تلیال، تغییری است که در اپی‌تلیوم تنفسی سیگاری‌های درازمدت حرفه‌ای رخ می‌دهد. در این فرآیند سلول‌های اپی‌تلیال استوانه‌ای مژکدار طبیعی نسبتاً لاغر در نای و برونش‌ها، اغلب توسط سلول‌های اپی‌تلیال سنگفرشی مطبق خشن جایگزین می‌شود (شکل ۲۳-۱). اپی‌تلیوم سنگفرشی مطبق احتمالاً مواد شیمیایی مضر موجود در دود سیگار را بهتر تحمل می‌کند. هر چند اپی‌تلیوم سنگفرشی متاپلاستیک دارای مزایایی برای بقا می‌باشد ولی در مقابل مکانیسم‌های مهم حفاظتی آن، نظیر ترشح موکوس و پاکسازی

1- Senile atrophy
2- Ubiquitin-proteasome pathway
3- Stem cells

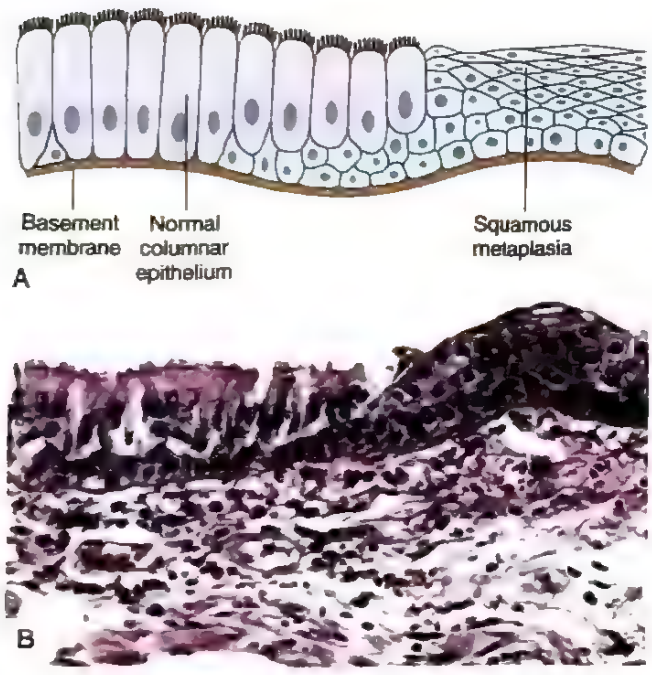


شکل ۲۲-۱. آتروفی در مغز A. مغز طبیعی یک فرد بالغ جوان B. آتروفی مغز یک مرد ۸۱ ساله مبتلا به بیماری آترواسکلروتیک عروق مغزی. آتروفی مغز ناشی از پیری و کاهش جریان خون است. توجه کنید که از دست‌رفتن ماده مغز منجر به باریک‌شدن ژیروس‌ها و پهن‌شدن سولکوس‌ها شده است. پرده مننژ از نیمه پایینی هر دو نمونه جهت نشان‌دادن سطح مغز برداشته شده است.

مژکی مواد ذره‌ای، از دست می‌رود. بنابراین متاپلازی اپی‌تلیوم مانند یک شمشیر دو لبه است.

در سایر موارد مثلاً در ریفلاکس مزمن معده، اپی‌تلیوم سنگفرشی مطبق طبیعی در قسمت تحتانی مری ممکن است دچار تغییر شکل متاپلاستیک به صورت اپی‌تلیوم استوانه‌ای نوع معدی یا روده‌ای شود. همچنین ممکن است متاپلازی در سلول‌های مزانشیمی رخ دهد، که البته در این صورت، معمولاً در واکنش به تغییرات پاتولوژیک ایجاد شده و یک پاسخ سازگار کننده در برابر استرس محسوب نمی‌شود. به عنوان مثال، گاهی استخوان‌سازی در بافت نرم به خصوص در کانون‌های آسیب دیده اتفاق می‌افتد.

تأثیراتی که باعث القای تغییر متاپلاستیک در اپی‌تلیوم می‌شوند، اگر تداوم یابند، ممکن است زمینه را برای تغییر شکل بدخیم فراهم کنند. مثال‌های زیادی از این نوع وجود دارند. مثلاً متاپلازی سنگفرشی اپی‌تلیوم تنفسی اغلب به عنوان عامل زمینه‌ای با سرطان‌های ریه متشکل از سلول‌های سنگفرشی بدخیم همراهی دارد. به طور مشابه، متاپلازی روده‌ای در معده با وقوع سرطان معده همراهی دارد.



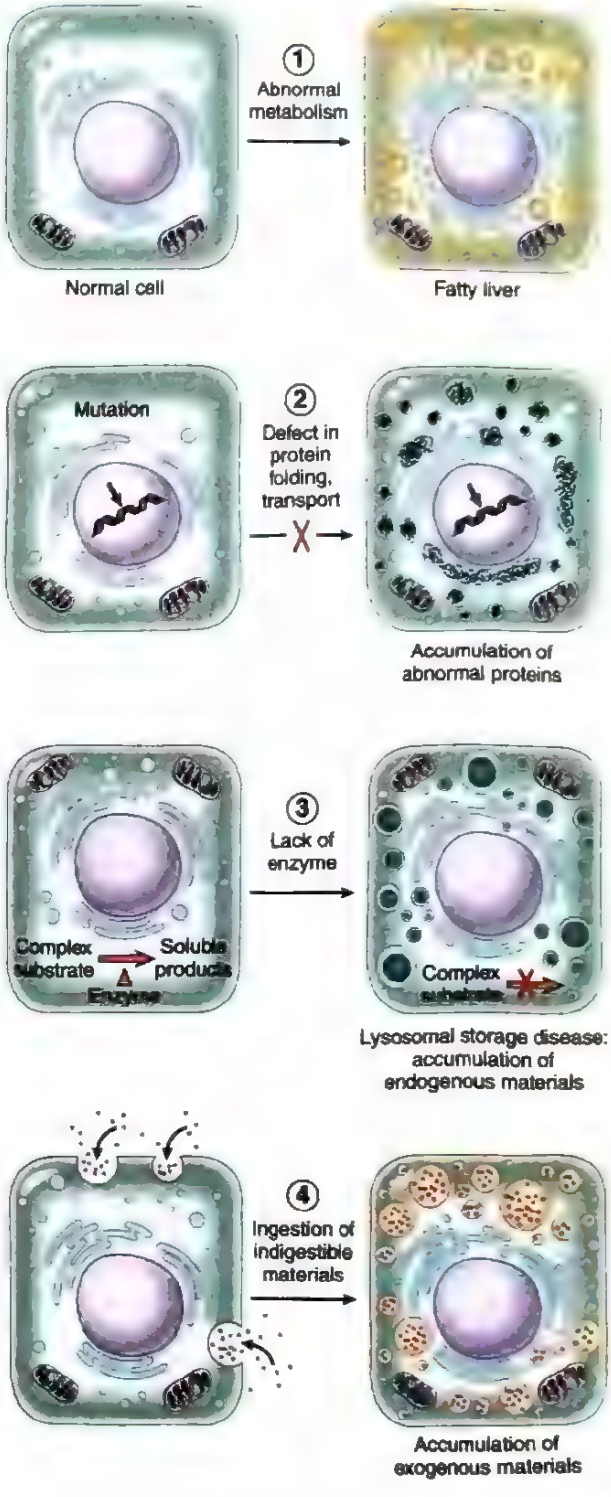
شکل ۲۳-۱. متاپلازی اپی‌تلیوم استوانه‌ای طبیعی *(چپ)* به اپی‌تلیوم سنگفرشی *(راست)* در یک برونش، که به صورت شماتیک (A) و بافت‌شناسی (B) نشان داده شده است.

تجمعات داخل سلولی و خارج سلولی

تحت بعضی شرایط، سلول‌ها یا بافت‌ها ممکن است مقادیر غیرطبیعی از مواد گوناگون را در خود انباشته کنند. این مواد ممکن است بی‌ضرر بوده و یا اینکه منجر به آسیب شوند.

تجمعات داخل سلولی

مکانیسم‌های اصلی تجمع داخل سلولی غیرطبیعی عبارتند از حذف یا تخریب ناکافی، یا تولید بیش از حد یک ماده درونزاد و یا رسوب مواد غیرطبیعی برونزاد (شکل ۲۴-۱).



شکل ۲۴-۱. مکانیسم‌های تجمع داخل سلولی.

رسوبات داخل سلولی ممکن است در سیتوپلاسم، درون ارگانل‌ها (خصوصاً لیزوزوم) یا داخل هسته تجمع یابند. مثال‌هایی برای هر کدام شرح داده شده‌اند.

تغییر چربی. تغییر چربی که استئاتوز نیز نامیده می‌شود به تجمع غیرطبیعی تری‌گلیسریدها در سلول‌های پارانشیمی اشاره دارد. تغییر چربی عمدتاً در کبد دیده می‌شود، زیرا کبد عضو اصلی درگیر در متابولیسم چربی است. ولی این حالت ممکن است در قلب، عضله اسکلتی، کلیه و سایر اعضا نیز مشاهده شود. استئاتوز ممکن است توسط سموم، سوءتغذیه پروتئین، دیابت شیرین، چاقی و کمبود اکسیژن ایجاد شود. در کشورهای ثروتمند سوءمصرف الکل و دیابت به همراه چاقی شایع‌ترین علل تغییر چربی در کبد (کبد چرب) به شمار می‌روند. این فرآیند در فصل ۱۴ به تفصیل مورد بحث قرار گرفته است.

کلسترول و استرهای کلستریل. متابولیسم سلولی کلسترول به دقت تنظیم می‌گردد تا ساخت طبیعی غشاهای سلولی (که کلسترول ترکیب کلیدی در آنهاست)، بدون تجمع قابل ملاحظه کلسترول داخل سلولی تضمین شود. با این وجود سلول‌های فاگوسیتیک در طی چندین فرآیند پاتولوژیک مختلف ممکن است سرشار از لیپیدها (تری‌گلیسریدها، کلسترول و استرهای کلستریل) شوند که این فرآیندها عمدتاً با افزایش جذب یا کاهش کاتابولیسم چربی‌ها مشخص می‌شوند. مهم‌ترین این فرآیندها، آترواسکلروز است. نقش رسوب چربی و کلسترول در پاتوژنز آترواسکلروز در فصل ۸ مورد بحث قرار گرفته است.

پروتئین‌ها. از نظر ریخت‌شناسی تجمعات پروتئینی قابل رؤیت، نسبت به تجمعات لیپیدی از شیوع کمتری برخوردارند. این تجمعات ممکن است هنگامی رخ دهند که مقادیر زیادی پروتئین در اختیار سلول قرار گرفته است و یا سلول مقادیر بیش از حد پروتئین را تولید می‌کند. به عنوان مثال، در کلیه مقادیر جزئی آلبومین که از گلومرول فیلتره می‌شود، به طور طبیعی از طریق پینوسیتوز در لوله‌های پیچیده پروگزیمال بازجذب می‌گردد. ولی در اختلالات همراه با نشت زیاد پروتئین از فیلتر گلومرولی (مثلاً در سندرم نفروتیک) مقادیر بسیار بیشتری از پروتئین به ادرار وارد می‌شود. مقادیر زیادی از آلبومین بازجذب می‌شود و وزیکول‌های حاوی این پروتئین‌ها در سلول‌های اپی‌تلیوم توبول تجمع می‌یابند و نمای بافت‌شناسی به صورت قطرات سیتوپلاسمی هیالن صورتی رنگ را ایجاد می‌کنند. این فرآیند برگشت‌پذیر است. اگر پروتئینوری کاهش یابد، پروتئین‌ها تجزیه شده و قطرات هیالین ناپدید می‌شوند. یک مثال دیگر، تجمع قابل ملاحظه ایمونوگلبولین‌ها است که ممکن است در شبکه اندوپلاسمی خشن برخی از پلاسماسل‌ها رخ دهد و منجر به تشکیل اجسام راسل[1] مدور و ائوزینوفیلیک شود. سایر مثال‌های تجمع پروتئین در جاهای دیگر کتاب بحث شده است (مثلاً

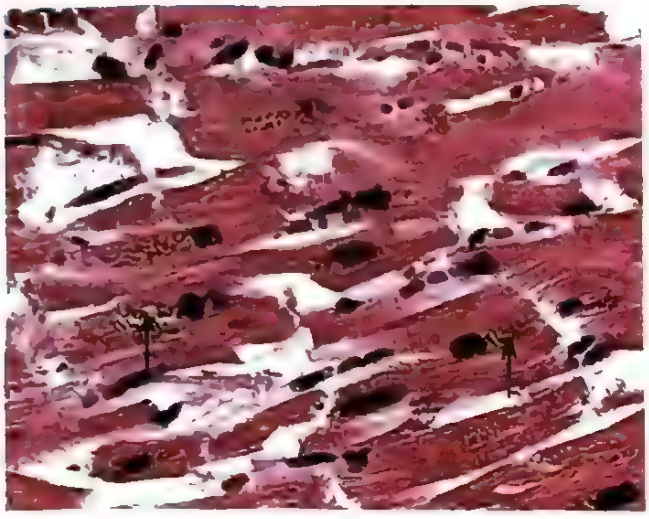
1- Russell bodies

"هیالن الکلی[1]" در کبد در فصل ۱۴ و کلافه‌های نوروفیبریلاری در نورون‌ها در فصل ۲۱ مورد بحث قرار گرفته است).

گلیکوژن. رسوب بیش از حد گلیکوژن در داخل سلول با اختلال در متابولیسم گلوکز یا گلیکوژن همراه است. در دیابت شیرین خوب کنترل نشده، که مثال شاخصی از اختلال در متابولیسم گلوکز می‌باشد، گلیکوژن در اپی‌تلیوم توبول‌های کلیه، میوسیت‌های قلبی و سلول‌های بتای جزایر لانگرهانس تجمع می‌یابد. به علاوه گلیکوژن در دسته‌ای از اختلالات ژنتیکی مرتبط با هم، که مجموعاً «بیماری‌های ذخیره‌ای گلیکوژن»[2] نامیده می‌شوند، در سلول‌ها تجمع می‌یابند (فصل ۴).

رنگدانه‌ها (پیگمان‌ها). رنگدانه‌ها مواد رنگی هستند که یا برونزاد بوده یعنی از خارج بدن می‌آیند یا درون‌زاد هستند یعنی در خود بدن ساخته می‌شوند.

- **کربن.** شایع‌ترین رنگدانه برون‌زاد کربن است که یک آلاینده همیشگی هوا در زندگی شهری محسوب می‌شود. وقتی کربن استنشاق می‌شود، توسط ماکروفاژهای آلوئولی فاگوسیتوز شده و از طریق مجاری لنفاوی به گره‌های لنفاوی تراکئوبرونشیال ناحیه‌ای منتقل می‌گردد. تجمع این رنگدانه، گره‌های لنفاوی درناژ کننده و پارانشیم ریه را به رنگ سیاه در می‌آورد (آنتراکوز)[3] (فصل ۱۱).
- **لیپوفوشین**، یا «رنگدانه فرسودگی» یک ماده داخل سلولی گرانولار نامحلول به رنگ زرد مایل به قهوه‌ای است که همراه با افزایش سن یا آتروفی در انواعی از بافت‌ها (به ویژه قلب، کبد و مغز) تجمع می‌یابد. لیپوفوشین نمایانگر کمپلکس‌های چربی و پروتئین است که از پراکسیداسیون لیپیدهای غیراشباع چندگانه در غشاهای داخل سلولی ناشی می‌شود که این پراکسیداسیون توسط رادیکال‌های آزاد کاتالیز می‌گردد. این رنگدانه برای سلول آسیب‌رسان نیست ولی نشانه‌ای از آسیب رادیکال‌های آزاد در گذشته می‌باشد. این رنگدانه قهوه‌ای (شکل ۲۵-۱) وقتی به مقدار زیاد وجود داشته باشد نمایی به بافت آتروفیک به ویژه در قلب می‌دهد که **آتروفی قهوه‌ای** نامیده می‌شود.
- **ملانین** یک رنگدانه درون‌زاد به رنگ قهوه‌ای- سیاه است که توسط ملانوسیت‌های موجود در اپیدرم تولید می‌شود و به عنوان یک محافظ در برابر پرتو مضر UV عمل می‌کند. اگرچه ملانوسیت‌ها تنها منابع تولید ملانین هستند، ولی کراتینوسیت‌های بازال مجاور در پوست می‌توانند این رنگدانه را در خود انباشته کنند (مثلاً در کک و مک[4]).

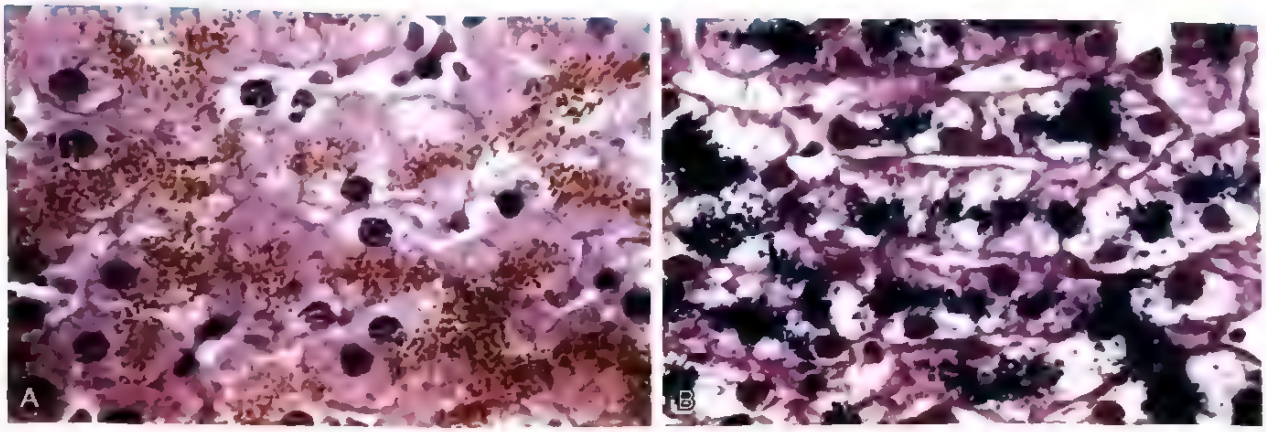


شکل ۲۵-۱. گرانول‌های لیپوفوشین در میوسیت‌های قلبی (رسوبات با *پیکان* مشخص شده‌اند).

همچنین ممکن است این رنگدانه در ماکروفاژهای درم تجمع یابد.

- **هموسیدرین** یک رنگدانه گرانولار مشتق از هموگلوبین به رنگ زرد طلایی تا قهوه‌ای است و زمانی که افزایش موضعی یا سیستمیک آهن وجود دارد، در بافت‌ها تجمع می‌یابد. در حالت طبیعی آهن در داخل سلول‌ها به همراه پروتئین آپوفریتین ذخیره می‌شود و میسل‌های فریتین را تشکیل می‌دهد. رنگدانه هموسیدرین نشان‌دهنده تجمعات بزرگی از میسل‌های فریتین است که به راحتی با میکروسکوپ نوری و الکترونی قابل مشاهده می‌باشد. آهن را می‌توان به وضوح با واکنش هیستوشیمیایی آبی پروس[5] شناسایی نمود (شکل ۲۶-۱). هر چند تجمع هموسیدرین معمولاً پاتولوژیک است، ولی حضور مقادیر اندک از این رنگدانه در فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای مغز استخوان، طحال و کبد طبیعی می‌باشد، زیرا در این محل‌ها فاگوسیت‌ها، گلبول‌های قرمز پیر را فاگوسیتوز و تخریب کرده و آهن را بازیابی می‌کنند تا برای تولید گلبول‌های قرمز جدید مورد استفاده قرار گیرد (فصل ۱۰). رسوب بیش از حد هموسیدرین که هموسیدروز[6] نامیده می‌شود و همچنین تجمع وسیع‌تر آهن در هموکروماتوز ارثی، در فصل ۱۴ مورد بحث قرار گرفته است.

1- Alcoholic hyaline
2- Glycogen storage disease
3- Anthracosis
4- Freckles
5- Prussian blue
6- Hemosiderosis



شکل ۲۶ ـ ۱. گرانول‌های هموسیدرین در سلول‌های کبدی. A. برش رنگ‌آمیزی شده با هماتوکسیلین- ائوزین رنگدانه‌های گرانولار ظریف طلایی قهوه‌ای را نشان می‌دهد. B. رسوبات آهن که با روش رنگ‌آمیزی اختصاصی به نام واکنش آبی پروس قابل مشاهده است.

رسوبات خارج سلولی: کلسیفیکاسیون پاتولوژیک

کلسیفیکاسیون پاتولوژیک فرآیندی در طیف گسترده‌ای از بیماری‌ها است که از رسوب غیرطبیعی املاح کلسیم حاصل می‌شود. کلسیفیکاسیون پاتولوژیک به دو شکل رخ می‌دهد:

- **کلسیفیکاسیون دیستروفیک.** در این شکل، متابولیسم کلسیم طبیعی است، ولی کلسیم در بافت آسیب دیده یا مرده، مثلاً در نواحی دچار اشکال مختلف نکروز، رسوب می‌کند. کلسیفیکاسیون دیستروفیک در ضایعات آترواسکلروتیک پیشرفته شریانی همواره مشاهده می‌شود (فصل ۸). کلسیفیکاسیون دیستروفیک ممکن است تنها یک یافته اتفاقی نشانگر آسیب سلولی بی‌اهمیت قبلی باشد، ولی با این وجود می‌تواند سبب اختلال در عملکرد عضو شود. به عنوان مثال، کلسیفیکاسیون در دریچه‌های قلبی آسیب دیده یا در افراد مسن، می‌تواند حرکت دریچه را به شدت مختل کند (فصل ۹).

کلسیفیکاسیون دیستروفیک با رسوب خارج سلولی فسفات کلسیم کریستالی درون وزیکول‌های محصور به غشاء آغاز می‌شود، که این وزیکول‌ها ممکن است از سلول‌های آسیب دیده منشأ بگیرند و یا رسوب کلسیم می‌تواند به صورت داخل سلولی در میتوکندری‌های سلول‌های در حال مرگ صورت گیرد. به نظر می‌رسد کلسیم خارج سلولی به دلیل میل ترکیبی‌اش به فسفولیپیدهای غشاء، در وزیکول‌ها تغلیظ می‌شود، در حالی که فسفات‌ها در نتیجه فعالیت فسفاتازهای متصل به غشاء تجمع می‌یابند. سپس کریستال‌ها افزایش پیدا می‌کنند و رسوبات بزرگتر را می‌سازند.

- **کلسیفیکاسیون متاستاتیک.** این شکل از کلسیفیکاسیون، با هیپرکلسمی همراه است و می‌تواند در بافت‌های طبیعی رخ دهد. علل اصلی هیپرکلسمی عبارتند از: ۱) افزایش ترشح هورمون پاراتیروئید ناشی از تومورهای اولیه یا هایپرپلازی پاراتیروئید و یا ساخته‌شدن پروتئین مرتبط با هورمون پاراتیروئید توسط سایر تومورهای بدخیم ۲) تخریب استخوان به علت آثار ناشی از بازگردش سریع (مثل بیماری پاژه)، بی‌حرکتی یا تومورها (افزایش کاتابولیسم استخوان در مولتیپل میلوما، لوکمی یا متاستازهای اسکلتی منتشر) ۳) اختلالات وابسته به ویتامین D شامل مسمومیت با ویتامین D و سارکوئیدوز (که در این بیماری، ماکروفاژها پیش‌ساز ویتامین D را فعال می‌کنند) و ۴) نارسایی کلیه که در آن احتباس فسفات باعث هیپرپاراتیروئیدی ثانویه می‌شود.

آزمایشگاه

املاح کلسیم، صرف نظر از محل رسوب، در نمای ظاهری به صورت گرانول‌ها یا توده‌های ظریف سفیدرنگی دیده می‌شوند و در لمس به صورت رسوبات ریگ مانند احساس می‌شوند. کلسیفیکاسیون دیستروفیک در پلاک‌های آترواسکلروزی یا در مناطق نکروز کازئوز در سل شایع است. گاهی یک گره لنفاوی مبتلا به سل به طور کامل تبدیل به یک سنگ رادیواوپاک می‌گردد. در بررسی بافت‌شناسی، کلسیفیکاسیون به شکل رسوبات داخل سلولی و خارج سلولی

بازوفیلیک مشاهده می‌شود. به تدریج، ممکن است استخوان هتروتوپیک در کانون‌های کلسیفیکاسیون ایجاد شود.

کلسیفیکاسیون متاستاتیک می‌تواند به طور گسترده‌ای در سراسر بدن اتفاق بیفتد، ولی عمدتاً بافت‌های بینابینی عروق، کلیه‌ها، ریه‌ها و مخاط معده را درگیر می‌کند. رسوبات کلسیم از نظر ریخت‌شناسی شبیه رسوباتی هستند که در کلسیفیکاسیون دیستروفیک توصیف شده‌اند. اگرچه این رسوبات معمولاً باعث اختلال در عملکرد بالینی نمی‌شوند ولی ممکن است کلسیفیکاسیون گسترده در ریه‌ها در تصاویر رادیوگرافی مشخص باشد و مشکلات تنفسی ایجاد کند. همچنین رسوبات گسترده در کلیه (نفروکلسینوز) می‌تواند منجر به آسیب کلیوی شود.

پیری سلولی

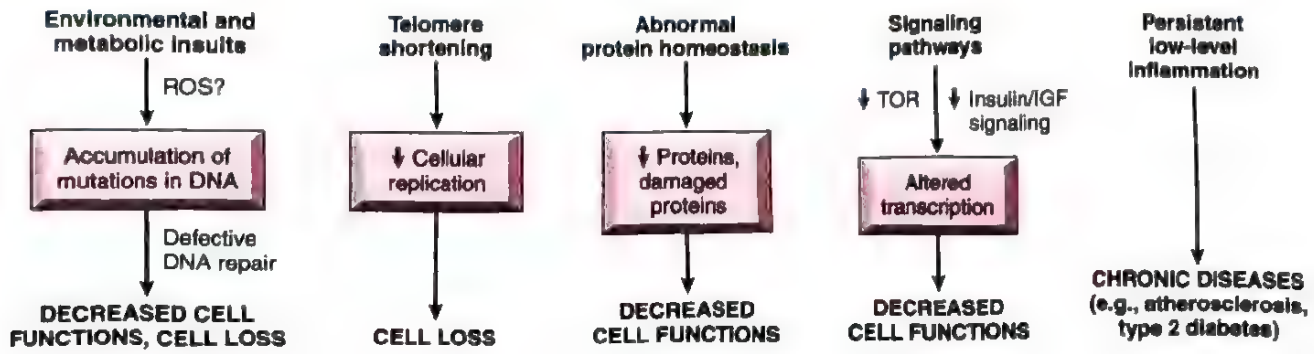
در موجودات پرسلول، در طول مراحل اولیه زندگی، انتخاب طبیعی قویاً به نفع واریانت‌های ژنتیکی است که تولیدمثل را تقویت می‌کنند، چرا که این واریانت‌ها به نسل‌های بعدی منتقل می‌شوند و به حفظ جمعیت کمک می‌کنند. برعکس، مکانیسم‌های ترمیم DNA لزومی ندارد که کامل باشند، زیرا این مکانیسم‌ها به اندازه‌ای کافی هستند تا امکان بقا را در طول دوره باروری فراهم کنند. به دنبال نقص در ترمیم DNA با گذشت زمان جهش‌ها تجمع پیدا کرده و آنهایی که آسیب‌رسان باشند پیری سلولی را باعث می‌شوند. پیری بر اثر کاهش پیشرونده مکانیسم‌های هموستاتیک فیزیولوژیک، سلولی و مولکولی پس از سنین باروری رخ می‌دهد.

پیری اثرات مهمی بر روی سلامتی دارد، زیرا سن یکی از قوی‌ترین فاکتورهای مستقل در بسیاری از بیماری‌های مزمن از جمله سرطان، آلزایمر و بیماری ایسکمی قلبی می‌باشد. شاید یکی از مهم‌ترین کشفیات دربارهٔ مکانیسم‌های پیری در سطح سلولی این باشد که پیری تنها یک پیامد غیرقابل اجتناب از تخلیه انرژی بدن به دلیل گذشت زمان نیست، بلکه پیری نتیجهٔ تغییرات در ژن‌ها و مسیرهای پیام‌رسان می‌باشد که در طول تاریخ تکامل از قارچ‌های تک‌سلولی به پستانداران حفظ شده‌اند. در حقیقت، آزمایشات نشان می‌دهند که پیری را می‌توان به تعویق انداخت. به عنوان مثال در حیوانات برخی از تظاهرات پیری را می‌توان با دستکاری‌های خاص مثل محدودسازی کالری و داروهای درمانی خاص آهسته کرد.

پیری سلولی حاصل کاهش پیشرونده در ظرفیت تکثیرشوندگی و فعالیت عملکردی سلول‌ها می‌باشد. چندین مکانیسم در پیری سلول دخیلند (شکل ۲۷-۱):

- آسیب *DNA*. DNA هسته‌ای و میتوکندری به صورت شایعی دچار جهش می‌شوند که شامل جایگزینی بازها، تغییر در تعداد کپی‌ها و حذف یا اضافه‌شدن می‌باشند. بسیاری از جهش‌ها توسط دآمینه‌شدن خودبخودی رزیدوهای سیستئین ایجاد می‌شوند که این اتفاق همانند گردش ساعت در طول زمان رخ می‌دهد (متأسفانه). آسیب DNA توسط استرس‌های درونزاد (مثل ROS) و آسیب‌های برونزاد (مثل تماس با اشعه فرابنفش، عوامل شیمی‌درمانی) تسریع می‌شود. اگرچه اکثر تغییرات DNA توسط سلول حس شده و توسط آنزیم‌های ترمیم DNA تصحیح می‌شوند، اما برخی از آنها ترمیم نشده که منجر به جهش‌هایی می‌شوند که در طول زمان تجمع می‌یابند. قابل پیش‌بینی است که سندرم‌های ارثی متعددی که با پیری زودرس مشخص می‌شوند بر اثر جهش در ژن‌های کدکنندهٔ پروتئین‌های ترمیم DNA ایجاد می‌شوند که این پروتئین‌ها در حفظ پایداری ژنومی نقش دارند. آسیب به DNA هسته‌ای و میتوکندری ممکن است از طریق تأثیرات آسیب‌رسان زیر در ایجاد پیری نقش داشته باشد:
  - اختلال عملکرد تلومر که بعداً شرح داده می‌شود.
  - تغییرات اپی‌ژنتیک که بیان بسیاری از ژن‌ها را تغییر می‌دهند.
  - سنتز پروتئین‌های معیوب که هموستاز پروتئین را مختل می‌کنند.
  - اختلال عملکرد میتوکندری که می‌تواند مرگ سلول را القاء کند.
  - کهولت سلولی (توقف تکثیر سلولی) و از دست رفتن سلول‌های بنیادی
  - تأثیر روی مسیرهای پیام‌رسان که فرآیند پیری را تنظیم می‌کنند.
- کاهش تکثیر سلولی. سلول‌های طبیعی (بجز سلول‌های بنیادی) ظرفیت محدودی برای تکثیر دارند و بعد از تعداد مشخصی از تقسیمات سلولی، در نهایت به یک مرحله غیرقابل تقسیم می‌رسند که «کهولت تکثیری»[1] نامیده می‌شود. فرآیند پیری با کهولت تکثیری پیشرونده سلول‌ها

1- Replicative senescence



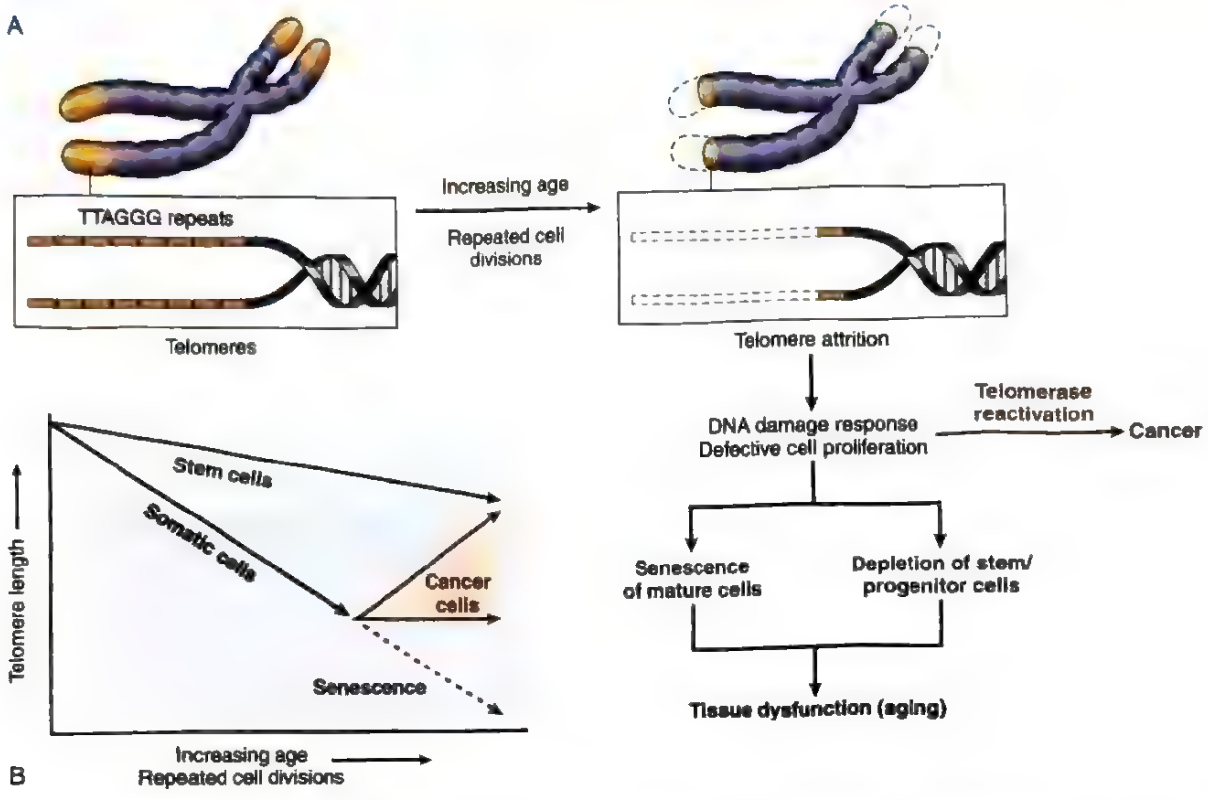
شکل ۲۷-۱. مکانیسم‌های پیری سلولی. مکانیسم‌های متعددی در پیری سلولی دخالت دارند. برخی از عوامل تأثیرگذار محیطی نظیر محدودیت کالری با فعال‌کردن مسیرهای مختلف پیام‌رسانی و عوامل رونویسی (در اینجا نشان داده نشده)، با روند پیری مقابله می‌کنند. ROS: گونه‌های واکنش دهنده اکسیژن، TOR: هدف راپامایسین.

همراه است. سلول‌ها در کودکان، ظرفیت تعداد چرخه‌های تکثیر بیشتری در مقایسه با سلول‌های افراد مسن‌تر دارند. در مقابل، سلول‌های بیماران مبتلا به سندرم ورنر[1] - یک بیماری نادر که با پیری زودرس مشخص می‌شود - توانایی تکثیری کمتری را نشان می‌دهند.

کهولت تکثیری در سلول‌های در حال پیرشدن، به دلیل کوتاه‌شدن پیش‌رونده تلومرها رخ می‌دهد و در نهایت سبب توقف چرخه سلولی می‌گردد. تلومرها توالی‌های کوتاه تکراری DNA هستند که در انتهای کروموزوم‌ها قرار دارند و اهمیت آنها در این است که تکثیر کامل انتهاهای کروموزوم‌ها را تضمین کرده و مانع چسبیدن و تجزیه انتهاهای کروموزوم‌ها می‌شوند. وقتی سلول‌های سوماتیک تکثیر می‌شوند، قسمت کوچکی از تلومر همانندسازی نمی‌شود و تلومر به صورت پیشرونده‌ای کوتاه می‌شود. وقتی انتهاهای تلومرها کاملاً از بین بروند، انتهاهای کروموزوم‌ها دیگر محافظت نمی‌شوند و در سلول به عنوان DNA شکسته شناسایی می‌شوند و در نتیجه باعث ایجاد پیام توقف چرخه سلول می‌گردند. طول تلومرها با اضافه‌شدن نوکلئوتید توسط آنزیمی به نام تلومراز، حفظ می‌شود. تلومراز یک کمپلکس اختصاصی RNA - پروتئین است که از RNA خود به عنوان الگویی برای افزودن نوکلئوتیدها به انتهای کروموزوم‌ها، استفاده می‌کند. تلومراز در سلول‌های زایا فعال است و در سلول‌های بنیادی نیز به میزان کمی وجود دارد ولی در اکثر سلول‌های سوماتیک موجود نمی‌باشد (شکل ۲۸-۱). بنابراین، با افزایش سن سلول‌های سوماتیک بالغ، تلومر آنها کوتاهتر شده و آنها از چرخه سلول خارج می‌شوند و در نتیجه نمی‌توانند سلول‌های جدید برای جایگزینی سلول‌های آسیب دیده تولید کنند. برعکس، در سلول‌های سرطانی نامیرا (فصل ۶)، تلومراز معمولاً مجدداً فعال می‌شود و طول تلومر حفظ‌می‌گردد. لذا به سلول اجازه می‌دهد به صورت نامحدود تکثیر شود. با وجود تمام این شواهد، هنوز میزان ارتباط فعالیت تلومراز و طول تلومر با پیری به طور کامل شناخته نشده است. اختلال ارثی در فعالیت تلومراز در بسیاری از بیماری‌ها نقش دارد، نظیر کم‌خونی آپلاستیک (که احتمالاً ناشی از نارسایی سلول‌های بنیادی خونساز هستند)، فیبروز ریه و کبد، سفیدشدن زودرس موها، اختلالات رنگدانه‌ای پوست و ناخن. این اختلالات گاه به عنوان «تلومروپاتی‌ها[2]» نامیده می‌شوند.

- **مختل‌شدن هومئوستاز پروتئین.** با گذشت زمان، توانایی سلول‌ها برای حفظ هومئوستاز طبیعی پروتئین از دست می‌رود که دلیل آن افزایش بازگردش و کاهش تولید پروتئین و اختلال در فعالیت چاپرون‌ها (که سبب پیچ‌خوردگی صحیح پروتئین‌ها می‌شوند) و پروتئازوم‌ها (که پروتئین‌های بد پیچ‌خورده را تخریب می‌کنند) می‌باشد. در نتیجه، اختلالات حاصله در تولید پروتئین‌ها می‌تواند آثار مخرب فراوانی بر روی بقا، تکثیر و عملکرد سلول داشته باشد. همزمان، تجمع پروتئین‌های بد پیچ خورده، می‌تواند آپوپتوز را آغاز کند.

1- Werner syndrome
2- Telomeropathies



شکل ۲۸-۱. نقش تلومرها و تلومراز در کهولت تکثیری سلول. (A) مکانیسم‌ها و پیامدهای استهلاک تلومر. تقسیمات مکرر سلول در طی روند پیری سبب کوتاه‌شدن پیشرونده تلومرها می‌شود که خود باعث آغازشدن کهولت و از دست رفتن ذخایر سلول‌های بنیادی می‌گردد. (B) استهلاک تلومر مشخصه سلول‌های سوماتیک است. سلول‌های بنیادی تلومرهای خود را حفظ می‌کنند و بنابراین چرخه‌های تکثیری نامحدودی را به انجام می‌رسانند. سلول‌های سرطانی اغلب تلومراز را فعال می‌کنند و بنابراین قادرند تلومرهای خود را حفظ کنند.

- مسیرهای پیام‌رسانی بیوشیمیایی ممکن است نقشی در فرآیند پیری داشته باشند. استرس‌های محیطی خاص مثل محدودیت کالری، مسیرهای پیام‌رسانی مؤثر بر پیری را تغییر می‌دهند. تغییرات بیوشیمیایی مرتبط با محدودیت کالری ممکن است با پیری مقابله کرده و طول عمر را افزایش دهند. عوامل خاص که در مدل‌های آزمایشگاهی باعث کاهش پیری می‌شوند شامل مهارکننده‌های فاکتور رشد شبه‌انسولین (IgG1) و مولکول هدف راپامایسین (mTOR) هستند که هر دو بر روی مسیرهای پیام‌رسانی که متابولیسم سلولی را تنظیم می‌کنند تأثیر می‌گذارند. مهار نسبی این مسیرها ممکن است تمرکز سلول‌ها را بر روی رشد و تکثیر تغییر داده و به سمت تمرکز بر روی ترمیم آسیب‌ها ببرد. این استراتژی‌ها طول عمر ارگانیسم‌های آزمایشگاهی را افزایش داده‌اند، ولی اینکه تا چه میزان روی انسان مؤثر باشند هنوز نامشخص می‌باشند.
- التهاب پایدار. با افزایش سن فرد، تجمع سلول‌های آسیب دیده، لیپیدها و DNA ممکن است مسیر اینفلامازوم را فعال کنند (فصل ۵) و سبب ایجاد سطوح پایینی از التهاب شوند. التهاب پایدار به نوبه خود سبب ایجادبیماری‌های مزمنی نظیر آترواسکلروز و دیابت نوع ۲ می‌شود. سیتوکاین‌هایی که در جریان واکنش‌های التهابی تولید می‌شوند، خود ممکن است تغییرات سلولی ایجاد کنندکه روند پیری را تشدید می‌نمایند. همچنین اختلالات متابولیک مزمن ممکن است فرآیند پیری را تسریع کنند.

مشاهدات بالینی و مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده‌اند که فعالیت بدنی و محدودیت کالری، که قبلاً هم ذکر شد، روند پیری را کند می‌کنند، در حالی که انواع بسیاری از استرس‌ها، سبب تسریع روند پیری می‌شوند. متأسفانه مکانیسم‌های دقیق

زیربنایی این تأثیرات هنوز مشخص نشده‌اند و در حال حاضر همه ما در معرض روند پیرشدن قرار داریم.

این نکته واضح است که انواع مختلف آسیب و تطابق سلولی که در این فصل شرح داده شده‌اند شامل طیف وسیعی از آسیب‌های حاد قابل برگشت و غیرقابل برگشت تا تطابق در اندازه، رشد و عملکرد سلولی و همچنین پیامدهای غیرقابل اجتناب پیری می‌باشند. در سراسر کتاب ارجاعاتی به این تغییرات ارائه شده است، چرا که تمام انواع آسیب عضوی و نهایتاً تمام بیماری‌های بالینی از آسیب در ساختار و عملکرد سلولی ناشی می‌شوند.

خلاصه

الگوهای آسیب سلول و مرگ سلول

- علل آسیب سلولی عبارتند از: ایسکمی، سموم، عفونت‌ها، واکنش‌های ایمنی، ژنتیک، عدم تعادل تغذیه‌ای، عوامل فیزیکی (مثل تروما و سوختگی)، پیری
- آسیب برگشت‌پذیر سلول: تورم سلول، تغییر چربی، ایجاد حباب در غشاء پلاسمایی و از دست رفتن میکروویلی، تورم میتوکندریایی، اتساع شبکه اندوپلاسمیک، ائوزینوفیلی (ناشی از کاهش RNA سیتوپلاسم)، تشکیل اجسام میلین.
- نکروز: با افزایش ائوزینوفیلی سیتوپلاسم، چروکیدگی، قطعه‌قطعه شدن و هضم هسته، تخریب غشاء پلاسمایی و غشاء ارگانل‌ها، و نشت و هضم آنزیمی محتویات سلول مشخص می‌شود و باعث تحریک التهاب می‌شود.
- انواع ریخت‌شناسی نکروز بافت: نکروز در بافت‌ها الگوهای متفاوتی را نشان دهد: انعقادی، میعانی، گانگرنی، پنیری، نکروز چربی و فیبرینوئید.
- آپوپتوز: مکانیسم تنظیم شده مرگ سلول که سلول‌های ناخواسته و سلول‌های آسیب دیده غیرقابل ترمیم را حذف می‌کند و پاسخ میزبان را تحریک نمی‌کند. مشخصه آن تجزیه آنزیماتیک پروتئین‌ها و DNA است که توسط کاسپازها آغاز می‌شود. خصوصیت دیگر آن شناسایی و حذف سلول‌های مرده توسط فاگوسیت‌ها است.
- آپوپتوز از دو مسیر عمده آغاز می‌شود:
  - مسیر میتوکندریایی (داخلی) در اثر قطع سیگنال‌های بقا، آسیب DNA و تجمع پروتئین‌های بد پیچ خورده (استرس شبکه اندوپلاسمیک) القا می‌شود و با نشت پروتئین‌های پیش‌آپوپتوزی از غشاء میتوکندری به داخل سیتوپلاسم مرتبط است که این پروتئین‌ها در سیتوپلاسم سبب آغاز فعالیت کاسپازها می‌شوند. این مسیر آپوپتوز توسط اعضای ضد آپوپتوزی خانواده Bcl مهار می‌شود، که خود این اعضا توسط سیگنال‌های بقا از جمله عوامل رشد فعال می‌گردند.
  - مسیر گیرنده مرگ (خارجی) مسئول حذف لنفوسیت‌های واکنش دهنده علیه خود فرد و نیز مسئول آسیب توسط CTLها (لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک) است. این مسیر از طریق اتصال گیرنده‌های مرگ (اعضای خانواده گیرنده TNF) با لیگاندهای موجود بر روی سلول‌های مجاور فعال می‌شود.
- اتوفاژی یک سازگاری در مقابل محرومیت غذایی است که در آن سلول‌ها ارگانل‌های خود را هضم کرده و آنها را بازیافت می‌کنند تا انرژی را در هنگام استرس تأمین نمایند. اگر استرس از حد تحمل سلول شدیدتر باشد، سبب مرگ سلول از طریق آپوپتوز می‌شود.
- مسیرهای غیرمعمول دیگر برای مرگ سلول عبارتند از نکروپتوز (که همان‌طور که از نامش پیداست ویژگی‌های نکروز و آپوپتوز را با هم نشان می‌دهد و توسط مسیرهای سیگنالی خاصی تنظیم می‌شود) و پایروپتوز (که می‌تواند سبب آزادسازی سیتوکاین‌های پیش‌التهابی شده و باعث مرگ سلول شود).

مکانیسم‌های آسیب سلول

- وقایع آغازگر متفاوت با مکانیسم‌های مختلفی سبب آسیب و مرگ سلول می‌شوند.
- آسیب میتوکندری و افزایش نفوذپذیری غشاء سلولی اغلب وقایع نهایی در آسیب سلولی و نکروز ناشی از علل مختلف می‌باشند.
- استرس اکسیداتیو عبارت است از تجمع ROS که می‌تواند به چربی‌ها، پروتئین‌ها و DNA سلول آسیب برساند و با علل آغازگر متعددی مرتبط است.
- استرس شبکه اندوپلاسمیک. بد پیچ خوردن پروتئین‌ها سبب تخلیهٔ پروتئین‌های ضروری شده و اگر پروتئین‌های بد پیچ خورده درون سلول تجمع پیدا کنند سبب القاء آپوپتوز می‌گردند.

- همچنین آسیب DNA (مثلاً در اثر پرتوتابی)، اگر ترمیم نشود، می‌تواند آپوپتوز را القا کند.
- هیپوکسی و ایسکمی باعث کاهش ATP و نارسایی بسیاری از عملکردهای وابسته به انرژی می‌شوند که ابتدا آسیب برگشت‌پذیر ایجاد کرده و اگر اصلاح نشوند منجر به نکروز می‌گردند.
- در آسیب ایسکمی - خونرسانی مجدد، بازگرداندن جریان خون به یک بافت ایسکمیک، از طریق افزایش تولید ROS و نیز افزایش التهاب، آسیب را تشدید می‌کند.

سازگاری‌های سلولی در برابر استرس

- هیپرتروفی: افزایش در اندازه سلول و عضو، اغلب در پاسخ به افزایش بار کاری که به وسیله عوامل رشد تولید شده در پاسخ به استرس مکانیکی و سایر محرک‌ها القاء می‌شود و در بافت‌هایی که توانایی تقسیم سلولی ندارند اتفاق می‌افتد.
- هیپرپلازی: افزایش در تعداد سلول‌ها در پاسخ به هورمون‌ها و سایر عوامل رشد؛ در بافت‌هایی که سلول‌های آنها قادر به تقسیم هستند و یا حاوی سلول‌های بنیادی بافتی فراوان می‌باشند، رخ می‌دهد.
- آتروفی: کاهش اندازه سلول و عضو، در اثر تغذیه ناکافی یا عدم استفاده، که با کاهش تولید واحدهای سازنده سلول و افزایش تخریب ارگانل‌های سلولی همراه است.
- متاپلازی: تغییر در فنوتیپ سلول‌های تمایز یافته، اغلب در پاسخ به تحریک مزمن، که باعث می‌شود سلول بهتر بتواند استرس را تحمل کند؛ معمولاً بر اثر تغییر مسیر تمایز سلول‌های بنیادی بافتی ایجاد می‌شود و ممکن است منجر به کاهش عملکرد و یا افزایش استعداد برای تغییر شکل بدخیم شود.

رسوبات غیرطبیعی داخل سلولی و کلسیفیکاسیون

- رسوبات غیرطبیعی مواد در سلول‌ها و بافت‌ها ناشی از افزایش دریافت یا کاهش انتقال یا کاتابولیسم آنهاست.
- رسوب لیپیدها
- تغییر چربی: تجمع تری‌گلیسریدهای آزاد در سلول‌ها، ناشی از افزایش دریافت یا اختلال انتقال (اغلب به علت نقص در تولید پروتئین‌های انتقالی)، تظاهری از آسیب سلولی برگشت‌پذیر است.
- رسوب کلسترول: ناشی از اختلال کاتابولیسم و افزایش دریافت، در ماکروفاژها و سلول‌های عضله صاف دیواره عروق در آترواسکلروز.
- رسوب پروتئین‌ها: بازجذب پروتئین‌ها در توبول‌های کلیه، ایمونوگلوبولین‌ها در پلاسماسل.
- رسوب گلیکوژن: در ماکروفاژهای بیماران دچار نقص در آنزیم‌های لیزوزومی که مسؤول شکستن گلیکوژن هستند (بیماری‌های ذخیره‌ای گلیکوژن).
- رسوب رنگدانه‌ها: معمولاً رنگدانه‌های غیرقابل هضم، مثل کربن، لیپوفوشین (محصول پراکسیداسیون لیپید)، یا هموسیدرین (معمولاً ناشی از بار زیاد آهن).
- کلسیفیکاسیون‌های پاتولوژیک
- کلسیفیکاسیون دیستروفیک: رسوب کلسیم در محل آسیب سلولی و نکروز
- کلسیفیکاسیون متاستاتیک: رسوب کلسیم در بافت‌های طبیعی در اثر هیپرکلسمی (معمولاً ناشی از افزایش هورمون پاراتیروئید).

پیری سلولی

- حاصل ترکیبی از تغییرات سلولی متعدد و پیشرونده است:
- تجمع آسیب DNA و جهش‌ها
- کهولت تکثیری: کاهش ظرفیت تقسیم سلول ثانویه به کوتاه‌شدن پیشرونده انتهای کروموزومها (تلومرها)
- اختلال در هومئوستاز پروتئین: از دست رفتن پروتئین‌های طبیعی و تجمع پروتئین‌های بد پیچ خورده
- روند پیری توسط بیماری‌های مزمن، به ویژه آنهایی که با التهاب طول کشیده همراه هستند و نیز توسط استرس تشدید می‌شود و با محدودیت کالری و ورزش، کند می‌گردد.

۲

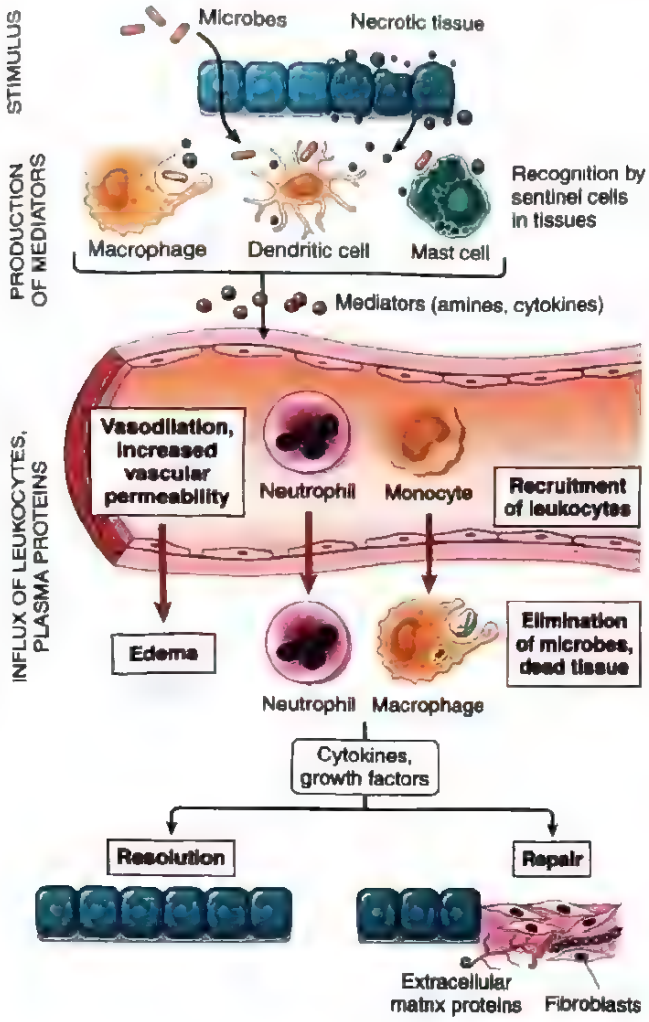
التهاب و ترمیم

مطالب فصل

ویژگی‌های کلی التهاب
علل التهاب
شناسایی میکروب‌ها و سلول‌های آسیب دیده
التهاب حاد
واکنش‌های عروق خونی در التهاب حاد
فراخونی گلبول‌های سفید به محل التهاب
فاگوسیتوز و پاک‌سازی عوامل آسیب‌رسان
فاگوسیتوز
تخریب داخل سلولی میکروب‌ها و بقایا
آسیب بافتی با واسطه گلبول‌های سفید
واسطه‌های التهاب
آمین‌های وازواکتیو: هیستامین و سروتونین
متابولیت‌های اسید آراشیدونیک
پروستاگلاندین‌ها
لکوترین‌ها
سایر واسطه‌های مشتق از اسید آراشیدونیک
مهارکننده‌های دارویی پروستاگلاندین و لکوترین
سیتوکاین‌ها و کموکاین‌ها
فاکتور نکروز توموری (TNF) و اینترلوکین- ۱ (IL-1)
کموکین‌ها
سایر سیتوکین‌ها در التهاب حاد
سیستم کمپلمان
سایر واسطه‌های التهاب
نماهای ریخت‌شناسی التهاب حاد
التهاب سروز
التهاب فیبرینی
التهاب چرکی (سوپوراتیو)، آبسه
زخم‌ها
نتایج التهاب حاد
التهاب مزمن
علل التهاب مزمن
ویژگی‌های ریخت‌شناسی
سلول‌ها و واسطه‌های التهاب مزمن
نقش ماکروفاژها
نقش لنفوسیت‌ها
سایر سلول‌ها در التهاب مزمن
التهاب گرانولومی
آثار سیستمیک التهاب
ترمیم بافت
بازسازی سلول و بافت
بازسازی کبد
ترمیم با تشکیل اسکار
مراحل تشکیل اسکار
آنژیوژنز
فعال‌شدن فیبروبلاست‌ها و رسوب بافت همبندی
بازآرایی بافت همبندی
عواملی که ترمیم بافت را مختل می‌کنند
مثال‌های بالینی از ترمیم غیرطبیعی زخم و ایجاد اسکار
نقص در بهبود: زخم‌های مزمن
اسکار بیش از حد
فیبروز در ارگان‌های پارانشیمی

التهاب عبارت است از پاسخ بافت‌های رگ‌دار به عفونت‌ها و آسیب بافتی که سلول‌ها و مولکول‌های دفاعی میزبان را، از جریان خون به مکان‌های مورد نیاز منتقل می‌کند. اگرچه در طبابت رایج و در گفتگوهای غیرتخصصی از التهاب به عنوان یک واکنش مضر یاد می‌شود، ولی در واقع التهاب یک پاسخ حفاظتی است که برای بقا ضروری می‌باشد. التهاب، میزبان را هم از شر عامل اولیه آسیب سلول (مثل میکروب‌ها و سموم) و هم از شر عواقب این آسیب (مثل سلول‌ها و بافت‌های نکروتیک) خلاص می‌کند و شروع به ترمیم بافت‌های آسیب دیده می‌کند. واسطه‌های دفاعی عبارتند از گلبول‌های سفید فاگوسیتیک، آنتی‌بادی‌ها و پروتئین‌های کمپلمان (شکل ۱-۲). بیشتر این واسطه‌ها در حالت طبیعی در خون در حال گردشند و در واقع از بافت‌ها مجزا نگه داشته شده‌اند تا نتوانند به بافت‌های طبیعی آسیب برسانند. عفونت‌ها و سلول‌های مرده به صورت معمول در بافت‌های خارج عروق هستند. فرآیند التهاب، گلبول‌های سفید و پروتئین‌ها را به سمت مهاجمان خارجی (مثل میکروب‌ها) و بافت‌های آسیب دیده و نکروزه می‌برد و سلول‌ها و مولکول‌های فراخوانده را فعال می‌سازد تا آنها مواد مضر یا ناخواسته را از میان بردارند. بدون التهاب، عفونت‌ها کنترل نمی‌شوند، زخم‌ها هرگز بهبود پیدا نمی‌کنند و بافت‌های آسیب دیده، برای همیشه به صورت زخم‌هایی نامطبوع باقی می‌مانند.

ما با مروری بر خصوصیات کلی و مهم التهاب شروع می‌کنیم و سپس در مورد واکنش‌های اصلی التهاب حاد و موادی که این واکنش‌ها را شروع می‌کنند، بحث می‌کنیم. سپس با موضوع التهاب مزمن و در ارتباط با فرآیند ترمیم بافت ادامه می‌دهیم.



شکل ۱-۲. توالی وقایع در یک واکنش التهابی. ماکروفاژها و سایر سلول‌ها در بافت، میکروب‌ها و سلول‌های آسیب دیده را شناسایی کرده و واسطه‌هایی را آزاد می‌نمایند که واکنش‌های عروقی و سلولی التهاب را آغاز می‌کنند. فراخوانی پروتئین‌های پلاسما از خون (نشان داده نشده است) همراه ادم می‌باشد.

خصوصیات کلی التهاب

التهاب می‌تواند به دو شکل باشد: حاد و مزمن (جدول ۱-۲). پاسخ اولیه سریع به عفونت‌ها و آسیب بافتی التهاب حاد نامیده می‌شود. التهاب حاد معمولاً در عرض چند دقیقه تا چند ساعت به وجود می‌آید و دوره کوتاهی دارد که معمولاً چند ساعت یا چند روز طول می‌کشد. مشخصات اصلی التهاب حاد عبارتند از خروج مایع و پروتئین‌های پلاسما (ادم) و تجمع گلبول‌های سفید که عمدتاً از نوتروفیل‌ها تشکیل شده‌اند (که لکوسیت‌های پلی‌مورفونوکلئر هم نامیده می‌شوند). هنگامی که التهاب حاد به هدف خود یعنی حذف عوامل آسیب‌رسان، دست می‌یابد، واکنش التهابی سریعاً فروکش می‌کند. اما اگر پاسخ التهابی اولیه نتواند محرک را حذف کند، واکنش به صورت نوعی التهاب طول کشیده، ادامه می‌یابد که التهاب مزمن نامیده می‌شود. التهاب مزمن دوره طولانی‌تری دارد و با تخریب بافتی بیشتر و فیبروز (رسوب بافت همبندی) همراه است.

تظاهرات خارجی التهاب که اغلب نشانه‌های اصلی آن نامیده می‌شود، عبارتند از گرما (در لاتین calor)، قرمزی (rubor)، تورم (tumor)، درد (dolor) و اختلال عملکرد (function laesa). ۴ مورد اول بیش از ۲۰۰۰ سال پیش توسط دانشمند رومی به نام سلسوس[1] شرح داده شد که نویسنده کتاب

1- Celsus

جدول ۱-۲. ویژگی‌های التهاب حاد و مزمن

ویژگی	التهاب حاد	التهاب مزمن
شروع	سریع: دقیقه‌ها تا ساعت‌ها	کند: روزها
ارتشاح سلولی	عمدتاً نوتروفیل	مونوسیت‌ها/ ماکروفاژها و لنفوسیت‌ها
آسیب بافتی	معمولاً خفیف و خودمحدودشونده است	می‌تواند واضح باشد
فیبروز	ندارد	می‌تواند شدید و پیش‌رونده باشد
علایم موضعی و سیستمیک	واضح	متغیر، معمولاً نسبتاً کم

معروف آن زمان *De Medicina* می‌باشد. مورد پنجم در اواخر قرن نوزدهم توسط رادولف ویرشو[1] اضافه شد که به «پدر پاتولوژی مدرن» معروف است. این تظاهرات ناشی از تغییرات عروقی و فراخوانی و فعال‌شدن لکوسیت‌ها است که در ادامه مورد بحث قرار می‌گیرد.

واکنش التهابی مراحل زیر را طی می‌کند (که به صورت 5R خلاصه می‌شود): (۱) *recognition*: شناسایی عامل آسیب‌رسان (۲) *recruitment*: فراخوانی سلول‌های خونی و پروتئین‌ها به بافت‌های آسیب دیده (۳) *removal*: برداشتن عامل آسیب‌رسان (۴) *regulation*: تنظیم واکنش (۵) *repair*: ترمیم بافت آسیب دیده. هر کدام از این مراحل با جزئیات در این فصل توصیف می‌شود.

اگرچه پاسخ التهابی، در حالت طبیعی محافظت کننده است ولی در برخی موقعیت‌ها، خود علت بیماری محسوب می‌شود و آسیبی که ایجاد می‌کند، ویژگی بارز آن می‌باشد. به عنوان مثال، واکنش‌های التهابی نسبت به عفونت‌ها اغلب با آسیب بافتی موضعی و درد همراه است. با این وجود، این عواقب مضر، به دنبال فروکش کردن التهاب، بدون اینکه آسیب دائمی قابل توجهی باقی بگذارند، برطرف می‌شوند. در مقابل، تعداد زیادی از بیماری‌ها وجود دارند که در آنها واکنش التهابی به درستی هدایت نمی‌شود (مثلاً در بیماری‌های خودایمنی که علیه بافت‌های خودی عمل می‌کند) یا علیه مواد محیطی که در حالت طبیعی بی‌ضرر هستند واکنش التهابی رخ می‌دهد (مثلاً در آلرژی‌ها) و یا واکنش التهابی بیش از حد طولانی می‌شود (مثلاً در عفونت با میکروب‌هایی که در مقابل ریشه‌کن شدن مقاومت می‌کنند مانند مایکوباکتریوم توبرکلوزیس). این واکنش‌های التهابی غیرطبیعی زمینه‌ساز بسیاری از بیماری‌های مزمن شایع نظیر آرتریت روماتوئید، آسم و فیبروز ریوی می‌باشند (**جدول ۲-۲**). هم‌چنین ممکن است التهاب در انواعی

جدول ۲-۲. اختلالات ناشی از واکنش‌های التهابی

اختلالات*	سلول‌ها و مولکول‌های دخیل در آسیب
حاد	
سندرم زجر تنفسی حاد	نوتروفیل‌ها
گلومرولونفریت، واسکولیت	آنتی‌بادی‌ها و کمپلمان، نوتروفیل‌ها
شوک سپتیک	سایتوکاین‌ها
مزمن	
آرتریت روماتوئید	لنفوسیت‌ها، ماکروفاژها، آنتی‌بادی‌ها؟
آسم	ائوزینوفیل‌ها، آنتی‌بادی‌های IgE
فیبروز ریه	ماکروفاژها، فیبروبلاست‌ها

* این لیست شامل مثال‌های انتخاب شده‌ای از بیماری‌هاست که در آنها پاسخ التهابی در آسیب بافتی نقش قابل توجهی ایفا می‌کند. برخی از این بیماری‌ها نظیر آسم می‌توانند خود را با بیماری مزمن با حملات حاد تکرارشونده نشان دهند. این اختلالات و پاتوژنزشان با جزئیات بیشتر در فصول بعدی بحث شده‌اند.

از بیماری‌ها نقش داشته باشد که اساساً به عنوان اختلالات متابولیک، دژنراتیو یا ژنتیکی شناخته می‌شوند نظیر آترواسکلروز، دیابت نوع ۲ و بیماری آلزایمر. با شناسایی گستره وسیع پیامدهای آسیب‌رسان التهاب، متون غیرتخصصی از آن به صورت شاعرانه‌ای با عنوان "قاتل خاموش" یاد می‌کنند.

التهاب ناکافی معمولاً با افزایش استعداد ابتلا به عفونت‌ها خود را نشان می‌دهد. نقص در التهاب اغلب ناشی از کاهش تعداد گلبول‌های سفید است که به دلیل جایگزینی مغز استخوان توسط سرطان‌ها (مثل لوسمی‌ها) و نیز عوامل سرکوب ایمنی که برای

1- Rudolf Virchow

درمان رد پیوند گرافت و بیماری‌های خودایمن استفاده می‌شوند و شرایط متعدد دیگر مانند سوءتغذیه رخ می‌دهد. اختلالات ژنتیکی ارثی در عملکرد گلبول‌های سفید اختلالاتی نادر هستند ولی اطلاعات ارزشمندی درباره مکانیسم‌های پاسخ‌های لکوسیتی به ما می‌دهند. این اختلالات در فصل ۵ در مبحث بیماری‌های نقص ایمنی توضیح داده شده‌اند.

بعد از آن که التهاب، عامل آسیب‌رسان را از بین برد، فروکش می‌کند و فرآیند ترمیم بافت تنظیم می‌شود. در این فرآیند، بافت آسیب دیده از طریق بازسازی سلول‌های باقی‌مانده جایگزین می‌شود و نقایص باقی‌مانده توسط بافت همبند (تشکیل اسکار) پرمی‌گردد.

علل التهاب

از میان علل بی‌شمار التهاب، موارد زیر شایعترند:

- عفونت‌ها محصولات میکروبی توسط میزبان تشخیص داده می‌شوند و باعث ایجاد انواع مختلف واکنش‌های التهابی می‌شوند.
- نکروز بافت، که می‌تواند به دنبال ایسکمی (کاهش جریان خون، عامل انفارکتوس میوکارد، مغز و بقیه بافت‌ها)، تروما و آسیب فیزیکی و شیمیایی (مثل آسیب حرارتی، پرتوتابی، تماس با برخی مواد شیمیایی) ایجاد شود. مولکول‌هایی که از سلول‌های نکروزه آزاد می‌شوند، می‌توانند واکنش التهابی را حتی در غیاب عفونت آغاز کنند (التهاب استریل نیز گفته می‌شود).
- اجسام خارجی مثل نخ بخیه و ایمپلنت‌های بافتی هم‌چنین می‌توانند التهاب استریل ایجاد کنند.
- واکنش‌های ایمنی (که ازدیاد حساسیت هم نامیده می‌شوند)، واکنش‌هایی هستند که در آنها سیستم ایمنی که در حالت طبیعی حفاظت کننده است، به بافت‌های خود فرد آسیب می‌زند. همان‌طور که قبلاً اشاره شد، بیماری‌های خودایمنی و آلرژی، بیماری‌هایی هستند که توسط پاسخ ایمنی ایجاد می‌شوند و در هر دو، التهاب نقش اساسی در آسیب بافتی دارد (فصل ۵).

شناسایی میکروب‌ها و سلول‌های آسیب دیده

اولین قدم در پاسخ التهابی، شناسایی میکروب‌ها و سلول‌های نکروزه توسط گیرنده‌های سلولی و پروتئین‌های در گردش می‌باشد. تمام بافت‌ها، دارای سلول‌های مقیم هستند که عملکرد اولیه آنها شناسایی عامل مهاجم یا سلول‌های مرده برای هضم و یا تخریب عامل آسیب‌رسان از طریق ایجاد واکنش التهابی و فراخوانی سلول‌ها و پروتئین‌ها از خون برای کامل کردن فرآیند حذف می‌باشد. مهم‌ترین نوع این سلول‌های نگهبان، سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژهای مقیم بافت‌ها هستند. این سلول‌ها، گیرنده‌هایی برای محصولات میکروبی در قسمت‌های متعدد سلول دارند مثلاً در سطح سلولی که میکروب‌ها را در فضاهای خارج سلولی تشخیص می‌دهند، در اندوزوم که میکروب‌ها بلعیده شوند و در سیتوزول که برخی میکروب‌ها ممکن است زنده بمانند. شناخته شده‌ترین این گیرنده‌ها به خانواده گیرنده‌های شبه *Toll*[1] *(TLRs)* تعلق دارند (فصل ۵). فعال‌شدن TLR باعث تولید سیتوکین‌هایی می‌شود که واکنش التهابی را تحریک می‌کنند (بعداً بحث می‌شود). یک حسگر متفاوت گیرنده‌های شبه NOD (NLRs)[2] می‌باشد، که در صورت فعال‌شدن یک کمپلکس چندپروتئینی (اینفلاماژوم، فصل ۵) را فعال می‌کند که باعث تولید سیتوکین اینترلوکین- ۱ (IL-1) می‌گردد. NLRها محرک‌های مختلفی را از جمله محصولات میکروبی شناسایی می‌کنند که نشانه آسیب سلولی هستند مثل نشت DNA و کاهش پتاسیم داخل سیتوزولی. سپس التهاب وابسته به سیتوکین، عامل محرک را حذف و واکنش التهابی را تحریک می‌کند (میکروب‌ها و بقایای سلول‌های مرده).

اگر میکروب‌ها مسیر سلول‌های نگهبان را در بافت‌ها دنبال کرده و وارد خون شوند، توسط تعدادی از پروتئین‌های پلاسما شناسایی می‌شوند مثل آنتی‌بادی‌ها و تعدادی از اعضای سیستم کمپلمان. این پروتئین‌ها، توانایی تخریب میکروب‌های در گردش را دارند و به محل عفونت در بافت فراخوانده می‌شوند و واکنش التهابی را برمی‌انگیزند.

با این پیش‌زمینه، به بحث در مورد التهاب حاد، مکانیسم‌های زمینه‌ای آن و اینکه چگونه برای حذف سلول‌های مرده و میکروب‌ها عمل می‌کند، می‌پردازیم.

1- Toll-like receptors 2- NOD-like receptors

التهاب حاد

التهاب حاد دارای سه جزء اصلی است: ۱) اتساع عروق کوچک ۲) افزایش نفوذپذیری عروق ریز و ۳) مهاجرت گلبول‌های سفید از عروق کوچک (شکل ۱-۲). اکثر این تغییرات در وریدچه‌های پس‌مویرگی[1] در محل عفونت و یا آسیب بافتی رخ می‌دهند. دیواره این عروق توانایی واکنش در مقابل محرک دارند و به اندازه کافی نازک هستند تا اجازه خروج مایع و پروتئین را بدهند. اتساع عروقی سرعت جریان خون را کاهش می‌دهد، و برای مراحل واکنش‌های بعدی تنظیم می‌کند که در آنها افزایش نفوذپذیری عروق باعث خروج پروتئین‌های پلاسما به بافت می‌گردد. مهاجرت گلبول‌های سفید از خانه امن داخل عروق به محل گرداب عفونت و نکروز، باعث تخریب عوامل مضر و از بین بردن آسیب می‌شود. تمام این واکنش‌ها توسط تولید سیتوکین‌ها و سایر مولکول‌ها (که در کل واسطه‌های التهاب نامیده می‌شوند) در محل عفونت و نکروز ایجاد می‌شوند (بعداً توضیح داده می‌شود).

واکنش‌های عروقی در التهاب حاد

اتساع عروقی از اولین واکنش‌های التهاب حاد است و باعث ایجاد قرمزی ظاهری واضح (اریتم) و گرما در بافت درگیر می‌شود و همراه اکثر واکنش‌های التهابی وجود دارد. مهم‌ترین واسطه شیمیایی اتساع عروقی، هیستامین است، که بعداً بحث می‌شود.

اتساع عروقی با افزایش نفوذپذیری عروقی دنبال می‌شود و مایع غنی از پروتئین به بافت‌های خارج عروق سرازیر می‌شود. خروج مایع، پروتئین‌ها و سلول‌های خونی از سیستم عروقی به داخل بافت‌های بینابینی یا حفرات بدن «اگزودا‌سیون[2]» نامیده می‌شود (شکل ۲-۲). اگزودا[3] مایعی خارج عروقی است که غلظت پروتئینی بالایی دارد و حاوی بقایای سلولی است. وجود اگزودا بیانگر افزایش نفوذپذیری عروق کوچک است که مشخصاً در جریان واکنش التهابی پیش می‌آید. در مقابل ترانسودا، مایعی با محتوای پروتئینی پایین است (اکثر آن آلبومین است) که ماده سلولی اندکی دارد یا فاقد مواد سلولی بوده و وزن مخصوص آن نیز پایین می‌باشد. ترانسودا در واقع حاصل اولترافیلتراسیون پلاسمای خون است که در اثر عدم تعادل اسمزی یا هیدروستاتیک در عروقی که نفوذپذیری طبیعی دارند، ایجاد می‌شود و معمولاً همراه التهاب نیست (فصل ۳). ادم، بیانگر حضور مایع اضافی در بافت بینابینی یا حفرات سروزی است و می‌تواند اگزودا یا ترانسودا باشد. چرک - اگزودای چرکی - یک اگزودای التهابی غنی از گلبول‌های سفید (عمدتاً نوتروفیل)، بقایای سلول‌های مرده و - در بسیاری از موارد - میکروب‌ها می‌باشد.

انقباض سلول‌های اندوتلیال که باعث بازشدن فضاهای بین سلول‌های اندوتلیال می‌شود، اصلی‌ترین مکانیسم افزایش نفوذپذیری عروقی است. این امر توسط هیستامین، برادی‌کینین، لکوترین‌ها و سایر واسطه‌های شیمیایی آغاز می‌شود که به سرعت پس از تماس با واسطه‌ها (در عرض ۱۵ تا ۳۰ دقیقه) رخ می‌دهد و معمولاً کوتاه‌مدت است. در موارد غیرمعمول (مثلاً در سوختگی) افزایش نفوذپذیری عروق به علت صدمه مستقیم به سلول‌های اندوتلیال ایجاد می‌شود. در این موارد، بلافاصله پس از آسیب، نشت آغاز می‌شود و چندین ساعت ادامه دارد تا عروق آسیب دیده، ترومبوزه و یا ترمیم شوند.

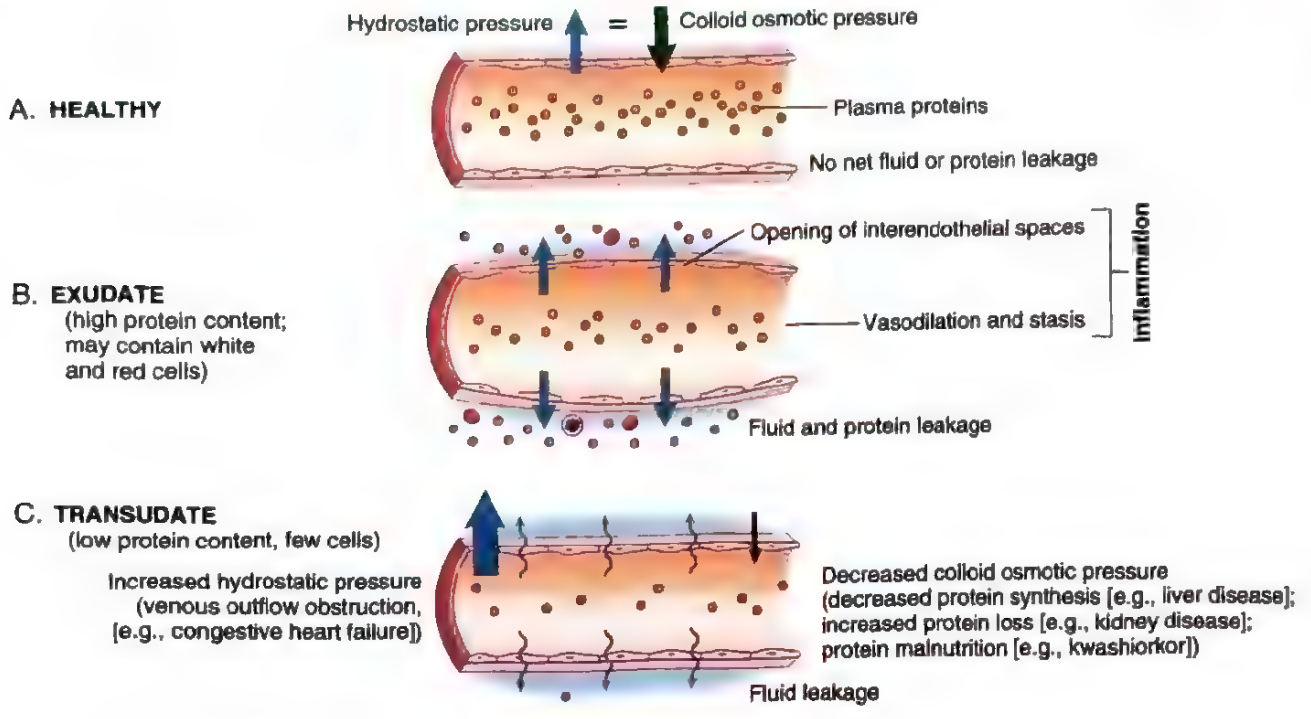
خروج مایع و افزایش قطر عروق باعث کاهش سرعت جریان خون، افزایش غلظت گلبول‌های قرمز در عروق کوچک و افزایش ویسکوزیته خون می‌گردد. در این شرایط، عروق کوچک درگیر توسط گلبول‌های قرمز پر می‌شوند که این حالت استاز نامیده می‌شود و در بررسی بافت‌شناسی به صورت احتقان عروقی و از نظر ظاهری به صورت قرمزی کانونی در بافت درگیر نمایان می‌گردد.

علاوه بر عروق خونی، جریان لنف نیز افزایش پیدا می‌کند تا به درناژ مایع ادم که به دلیل افزایش نفوذپذیری عروقی تجمع پیدا کرده است، کمک کند. عروق لنفاوی ممکن است به صورت ثانویه دچار التهاب شوند (لنفانژیت). این امر از نظر بالینی به صورت رگه‌های قرمز رنگی که از مکان التهاب در طول مسیر کانال‌های لنفاوی گسترش یافته‌اند تظاهر می‌یابد. گره‌های لنفاوی دچار التهاب ممکن است (در اثر افزایش سلولاریته) بزرگ و دردناک شوند. این مجموعه از تغییرات پاتولوژیک لنفادنیت واکنشی یا التهابی نامیده می‌شود (فصل ۱۰).

فراخوانی گلبول‌های سفید به محل التهاب

سفر گلبول‌های سفید از مجرای رگ به سمت بافت یک فرآیند چند مرحله‌ای است که با واسطه مولکول‌های

1- Post capillary venules 2- Exudation
3- Exudate



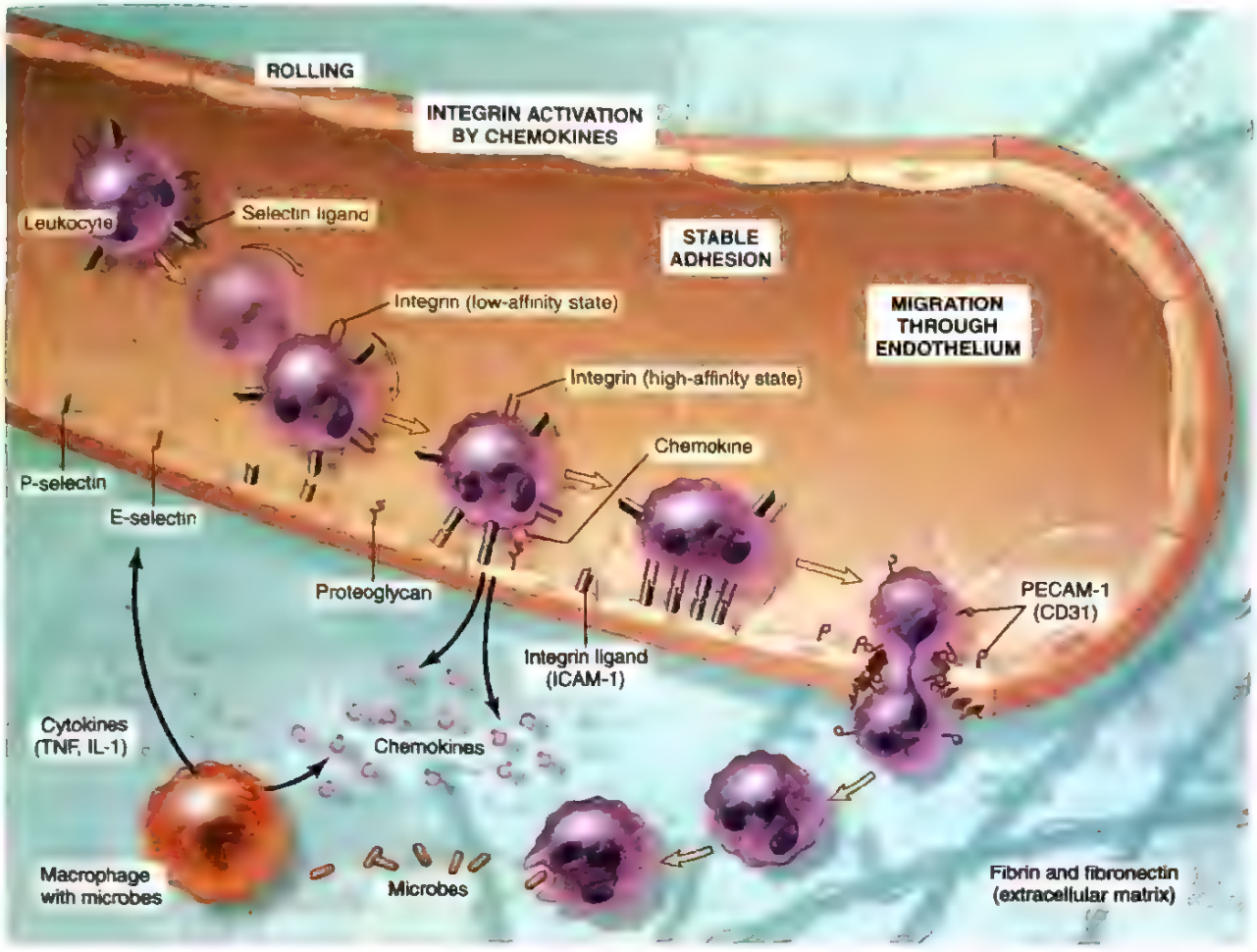
شکل ۲-۲. تشکیل اگزودا و ترانسودا. (A) فشار هیدروستاتیک طبیعی *(پیکان آبی)* در حدود ۳۲mmHg در انتهای شریانی بستر مویرگی و حدود ۱۲mmHg در انتهای وریدی آن است. متوسط فشار اسمزی کولوئید بافت‌ها تقریباً ۲۵mmHg *(پیکان سبز)* است. بنابراین عبور جریان خالص مایع از بستر عروقی در حالت پایدار تقریباً صفر است. (B) اگزودا در جریان التهاب شکل می‌گیرد که ناشی از افزایش نفوذپذیری عروقی است. زیرا در اثر انقباض سلول‌های اندوتلیال، فضاهایی ایجاد می‌شود که مایع و پروتئین‌ها می‌توانند از آنها عبور کنند. (C) ترانسودا زمانی ایجاد می‌شود که در اثر افزایش فشار هیدروستاتیک یا کاهش فشار اسمزی مایع به خارج نشت کند.

چسبندگی و سیتوکاین‌ها میانجی‌گری و کنترل می‌شود. در حالت طبیعی گلبول‌های سفید جریان سریعی در عروق کوچک دارند و در روند التهاب باید متوقف شوند و سپس به محل قرارگیری عامل آسیب‌رسان یا آسیب بافتی در خارج از عروق منتقل گردند. این فرآیند را می‌توان به مراحلی تقسیم‌بندی کرد که عبارتند از چسبیدن گلبول‌های سفید به اندوتلیوم در محل التهاب و سپس عبور گلبول‌های سفید از عرض جدار رگ و در نهایت حرکت سلول‌ها به سمت عامل آسیب‌رسان (شکل ۳-۲).

هنگامی که خون از مویرگ‌ها به داخل ونول‌های پس‌مویرگی جاری می‌شود، در شرایط طبیعی با جریان لایه لایه گلبول‌های قرمز در محدوده ستون مرکزی حرکت می‌کنند و گلبول‌های سفید به سمت دیواره‌های رگ رانده می‌شوند. از آنجا که در اوایل سیر التهاب جریان خون کند می‌شود (استاز)، گلبول‌های سفید که بزرگتر از گلبول‌های قرمز هستند، حرکت آهسته‌تری دارند و گلبول‌های سفید بیشتری در جایگاه محیطی و در مجاورت سطح اندوتلیال قرار می‌گیرند. این فرآیند «حاشیه‌نشینی»[1] نام دارد. گلبول‌های سفید با حرکت در مجاورت دیواره عروق می‌توانند تغییرات ایجاد شده در اندوتلیوم را دریابند و نسبت به آنها واکنش نشان دهند. اگر سلول‌های اندوتلیال توسط سیتوکاین‌ها و سایر واسطه‌های موضعی فعال شوند، مولکول‌های چسبندگی را بیان می‌کنند که گلبول‌های سفید به سستی به آنها می‌چسبند. این سلول‌ها مرتب می‌چسبند و جدا می‌شوند و بنابراین شروع به غلت خوردن روی سطح اندوتلیوم می‌کنند که این فرآیند «غلتیدن»[2] نام دارد. در نهایت سلول‌ها در نقطه‌ای متوقف می‌شوند و در آنجا محکم می‌چسبند (همانند قلوه‌سنگ‌هایی که جریان از روی آنها عبور می‌کند بدون اینکه آنها را حرکت دهد).

اتصال اولیه سست گلبول‌های سفید و غلتیدن آنها بر روی سلول‌های اندوتلیال توسط خانواده‌ای از پروتئین‌ها که

1- Margination 2- Rolling



شکل ۳-۲. فرآیند چند مرحله‌ای مهاجرت گلبول‌های سفید از خلال عروق خونی که در اینجا برای نوتروفیل‌ها به تصویر کشیده شده است. گلبول‌های سفید در ابتدا می‌غلتند، سپس فعال شده و به اندوتلیوم می‌چسبند، سپس از اندوتلیوم مهاجرت عرضی می‌کنند، غشای پایه را سوراخ کرده و به سمت جاذب‌های شیمیایی آزاد شده از منبع آسیب، مهاجرت می‌کنند. در هر مرحله از این فرآیند، مولکول‌های مختلفی نقش غالب را دارند. سلکتین‌ها در غلتیدن، کموکاین‌ها (معمولاً متصل به پروتئوگلیکان‌ها) در فعال‌کردن نوتروفیل‌ها به منظور افزایش تمایل به اینتگرین‌ها، اینتگرین‌ها در اتصال محکم، و CD31 (PECAM-1) در مهاجرت عرضی. E,P- سلکتین‌ها روی سلول‌های اندوتلیال بیان می‌شوند و L- سلکتین روی گلبول‌های سفید بیان می‌شوند (نشان داده نشده است). ICAM-1، مولکول چسبندگی بین سلولی نوع ۱. PECAM-1 (CD31)، مولکول چسبندگی پلاکت سلول اندوتلیال نوع ۱. TNF، فاکتور نکروز توموری.

سلکتین نام دارد، انجام می‌شود (جدول ۳-۲). سلکتین‌ها گیرنده‌هایی هستند که روی گلبول‌های سفید و اندوتلیوم بیان می‌شوند و دارای یک قسمت خارج سلولی هستند که به قندها متصل می‌شود (جزء لکتین در نامگذاری سلکتین از اینجا آمده است). لیگاندهای مربوط به سلکتین‌ها عبارتند از الیگوساکاریدهای حاوی اسید سیالیک که به محور گلیکوپروتئینی متصل هستند که برخی بر روی گلبول‌های سفید و بقیه بر روی سلول‌های اندوتلیال بیان می‌شوند. سلول‌های اندوتلیال دو سلکتین E و P- سلکتین را بیان می‌کنند به علاوه لیگاند برای L- سلکتین در حالی که گلبول‌های سفید، L- سلکتین را بیان می‌کنند. E و P- سلکتین روی اندوتلیوم غیرفعال مشخصاً دارای بروز پایینی هستند یا اصلاً بیان نمی‌شوند و به دنبال تحریک توسط سیتوکین‌ها و سایر مواد واسطه‌ای، بیان آنها افزایش پیدا می‌کند. بنابراین، اتصال گلبول‌های سفید به اندوتلیوم عمدتاً محدود به محل‌های عفونت یا آسیب بافت (محل تولید مواد واسطه‌ای) می‌باشد. به عنوان مثال در سلول‌های اندوتلیال غیرفعال، P - سلکتین، عمدتاً در وزیکول‌های متصل به غشای داخل سلولی که اجسام ویبل پالاد[1] نامیده می‌شود، یافت می‌گردد، ولی در عرض چند دقیقه

1- Weible-Palade bodies

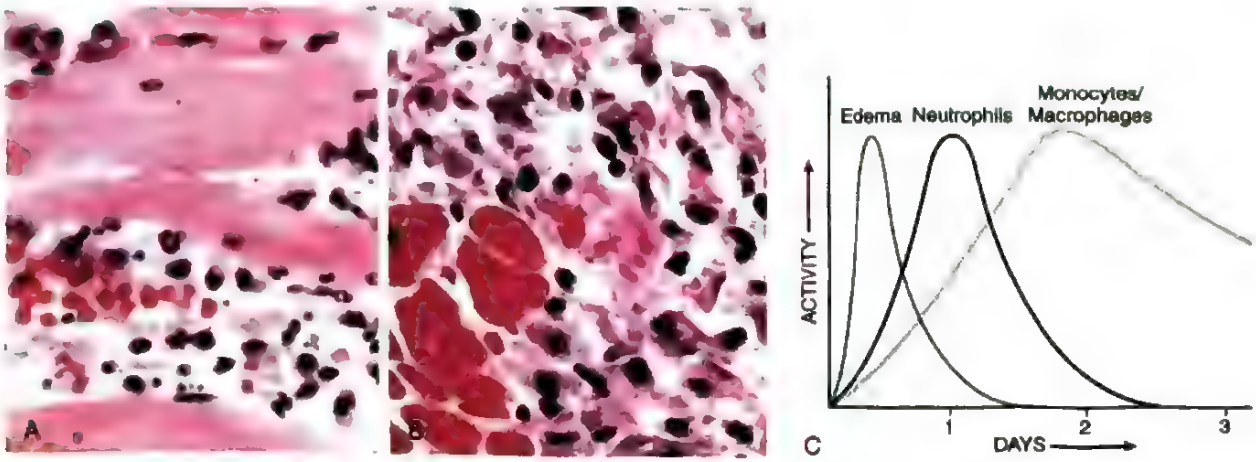
جدول ۳-۲. مولکول‌های چسبندگی اندوتلیال و گلبول‌های سفید

خانواده	مولکول چسبندگی	نوع سلول اصلی	لیگاند
سلکتین	L- سلکتین	گلبول‌های سفید	سیالیل لوئیس X روی گلیکوپروتئین‌های مختلف روی اندوتلیوم بیان می‌شوند.
	E- سلکتین	اندوتلیوم فعال شده	سیالیل لوئیس X روی گلیکوپروتئین‌ها، روی نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها و لنفوسیت‌های T بیان می‌شوند.
	P- سلکتین	اندوتلیوم فعال شده	سیالیل لوئیس X روی گلیکوپروتئین‌ها، روی نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها و لنفوسیت‌های T بیان می‌شوند.
اینتگرین	LFA-1	لنفوسیت‌های T، بقیه گلبول‌های سفید	ICAM-1، روی اندوتلیوم فعال شده بیان می‌شود.
	MAC-1	مونوسیت‌ها، بقیه گلبول‌های سفید	ICAM-1 روی اندوتلیوم فعال شده بیان می‌شود.
	VLA-4	لنفوسیت‌های T، بقیه گلبول‌های سفید	VCAM-1 روی اندوتلیوم فعال شده بیان می‌شود.
	$\alpha_4\beta_7$	لنفوسیت‌ها، مونوسیت‌ها	MAdCAM-1 روی اندوتلیوم در روده و بافت‌های لنفاوی مرتبط با روده بیان می‌شود.

ICAM: مولکول چسبندگی بین‌سلولی؛ *LFA*: آنتی‌ژن مرتبط با عملکرد لنفوسیت، *MAC-1*: آنتی‌ژن ماکروفاژ ۱؛ *MAdCAM-1*: مولکول چسبندگی سلولی مخاطی؛ *VCAM*: مولکول چسبندگی سلولی عروقی؛ *VLA*: آنتی‌ژن بسیار تأخیری.

پس از مواجهه با واسطه‌هایی مثل هیستامین یا ترومبین، P - سلکتین در سطح سلول توزیع می‌شود. به طور مشابهی E - سلکتین و لیگاند L - سلکتین که بر روی سلول‌های اندوتلیوم طبیعی حضور ندارند تنها پس از تحریک توسط IL-1 و فاکتور نکروز دهنده تومور (TNF) بر روی اندوتلیوم بیان می‌شوند. این دو عامل، سیتوکاین‌هایی هستند که به وسیله ماکروفاژهای بافتی، سلول‌های دندریتیک، ماست‌سل‌ها و خود سلول‌های اندوتلیال پس از مواجه‌شدن با میکروب‌ها و بافت‌های مرده ساخته می‌شوند. در واکنش‌های وابسته به سلکتین، میل ترکیبی پایین است و سرعت جداشدن آنها بالاست و به راحتی توسط جریان خون گسسته می‌شوند. بنابراین، گلبول‌های سفید به اندوتلیوم متصل شده، جدا می‌شوند و دوباره اتصال می‌یابند و این تعاملات چرخشی ضعیف حرکت گلبول‌های سفید را آهسته می‌کند و به آنها این فرصت را می‌دهد که مولکول‌های چسبیدگی دیگر را بر روی اندوتلیوم شناسایی کنند.

چسبندگی محکم گلبول‌های سفید به اندوتلیوم توسط خانواده‌ای از پروتئین‌های سطحی گلبول‌های سفید به نام اینتگرین‌ها انجام می‌گیرد (جدول ۳-۲). اینتگرین‌ها گلیکوپروتئین‌های دوزنجیره‌ای عرض غشایی هستند که واسطه چسبندگی گلبول‌های سفید به اندوتلیوم و نیز چسبندگی انواع سلول‌ها به ماتریکس خارج سلولی می‌باشند. اینتگرین‌ها به طور طبیعی بر روی غشاء پلاسمایی گلبول‌های سفید بیان می‌شوند ولی تا زمانی که گلبول‌های سفید توسط کموکاین‌ها فعال نشوند، میل ترکیبی پایینی دارند و به لیگاندهای خاص خود متصل نمی‌شوند. کموکاین‌ها، سیتوکاین‌های جاذب شیمیایی هستند که به وسیلهٔ سلول‌های متعدد موجود در محل التهاب تولید می‌شوند، به پروتئوگلیکان‌های سلول اندوتلیال اتصال می‌یابند و در غلظت‌های بالایی روی سطح سلول اندوتلیال ظاهر می‌گردند. وقتی گلبول‌های سفید در حال غلتیدن با این کموکاین‌ها مواجه می‌شوند، سلول‌ها فعال شده و اینتگرین‌های آنها تغییرات ساختمانی پیدا می‌کنند و به صورت دستجاتی تجمع می‌یابند و در نتیجه شکل دارای میل ترکیبی بالا را ایجاد می‌کنند. در همین زمان، سایر سیتوکاین‌ها مخصوصاً TNF و IL-1 (هم‌چنین در محل عفونت و آسیب ترشح می‌شوند) سلول‌های اندوتلیال را فعال می‌کنند تا بیان لیگاندهای خود را برای اینتگرین‌ها افزایش دهند. بیان لیگاندهای اینتگرین توسط سیتوکاین‌ها بر روی سطح اندوتلیوم و افزایش میل ترکیبی اینتگرین‌ها بر روی گلبول‌های سفید دست به دست هم داده و



شکل ۴-۲. ماهیت ارتشاح لکوسیتی در واکنش‌های التهابی. فتومیکروگراف‌ها یک واکنش التهابی در میوکارد به دنبال نکروز ایسکمیک (انفارکتوس) را نشان می‌دهند. (A) ارتشاح زودرس (نوتروفیلی) و عروق خونی محتقن. (B) ارتشاح سلولی تک‌هسته‌ای دیررس (غالباً ماکروفاژ). (C) کینتیک تقریبی ادم و ارتشاح سلولی. کینتیک و ماهیت ارتشاح سلولی می‌تواند براساس شدت و علت واکنش متغیر باشد.

منجر به اتصال محکم گلبول‌های سفید به اندوتلیوم با واسطه اینتگرین‌ها در محل التهاب می‌شوند. گلبول‌های سفید از غلتیدن دست بر می‌دارند و درگیرشدن اینتگرین‌ها با لیگاندهای آنها باعث ارسال سیگنال‌هایی می‌شود که تغییراتی در اسکلت سلولی ایجاد می‌کنند و گلبول‌های سفید را متوقف کرده و آنها را محکم به اندوتلیوم می‌چسبانند.

بهترین شاهد بر اهمیت مولکول‌های چسبندگی لکوسیتی، وجود جهش‌هایی در اینتگرین‌ها و لیگاند سلکتین‌ها است که منجر به عفونت‌های باکتریایی راجعه ناشی از اختلال در چسبندگی گلبول‌های سفید و نقص در التهاب می‌شود. این نقایص چسبندگی گلبول‌های سفید در فصل ۵ توضیح داده می‌شوند. آنتاگونیست‌های اینتگرین برای درمان برخی بیماری‌های التهابی مزمن مثل مالتیپل اسکلروزیس و بیماری التهابی روده اثبات شده‌اند.

پس از اینکه گلبول‌های سفید در سطح اندوتلیوم متوقف شدند، عمدتاً از طریق فشرده کردن خود بین سلول‌ها در محل اتصالات بین سلولی، از دیواره رگ مهاجرت می‌کنند. این خروج گلبول‌های سفید از عروق «مهاجرت عرضی»[1] یا دیاپدز نامیده می‌شود و مولکول چسبندگی سلول اندوتلیال پلاکتی- ۱ (PECAM-1) (CD31 نیز نامیده می‌شود)، که یک مولکول چسبندگی است که بر روی گلبول‌های سفید و سلول‌های اندوتلیال بیان می‌شود، اتصالات مورد نیاز برای عبور گلبول‌های سفید را از عرض اندوتلیوم، فراهم می‌کند. گلبول‌های سفید پس از عبور از اندوتلیوم، غشاء پایه را، احتمالاً با ترشح کلاژنازها، سوراخ می‌کنند و وارد بافت خارج عروقی می‌شوند. حرکت جهت‌دار گلبول‌های سفید در بافت، توسط ترشح وضعی کموکین‌ها کنترل می‌گردد به طوری که یک گرادیان انتشار جهت حرکت سلول‌ها ایجاد می‌کنند.

گلبول‌های سفید بعد از خروج از عروق خونی، طی فرآیندی به نام کموتاکسی[2] که به معنی حرکت در جهت یک گرادیان شیمیایی است، در بافت‌ها به سوی محل آسیب حرکت می‌کنند. در بین تمام مواد جاذب شیمیایی شناخته شده مواد قوی‌تر عبارتند از: فرآورده‌های باکتریایی، به خصوص پپتیدهای دارای انتهای N - فرمیل متیونین؛ سیتوکاین‌ها، به خصوص سیتوکاین‌های خانواده کموکاین؛ اجزاء سیستم کمپلمان به ویژه C5a و لکوترین‌ها. این جاذب‌های شیمیایی که بعداً با جزئیات بیشتری توضیح داده می‌شود، در پاسخ به عفونت‌ها و آسیب بافتی و در طی واکنش‌های ایمونولوژیک تولید می‌شوند. همگی اینها، از طریق اتصال به گیرنده‌های جفت شده با G پروتئین در سطح گلبول‌های سفید، عمل خود را انجام می‌دهند. پیام‌هایی که از این گیرنده‌ها آغاز می‌شوند، پیام‌رسان ثانویه را فعال می‌کنند و باعث پلی‌مریزاسیون اکتین و افزایش مقدار آنها در لبه پیش‌رونده سلول و نیز قرارگیری رشته‌های میوزین در عقب سلول

1- Transmigration 2- Chemotaxis

می‌شوند. گلبول‌های سفید با گسترش پاهای رشته‌ای (فیلوپودیا[1]) حرکت می‌کنند و قسمت عقب سلول را در جهت این پاها می‌کشند، درست مانند چرخ‌های جلوی اتومبیل در اتومبیلی که موتور محرکه در چرخ‌های جلو قرار دارد. نتیجه خالص، مهاجرت گلبول‌های سفید به سمت محرک التهابی در جهت جاذب‌های شیمیایی است که به صورت موضعی در محل تولید شده‌اند.

ماهیت ارتشاح لکوسیتی براساس زمان واکنش التهابی و نوع محرک متغیر است. در اکثر اشکال التهاب حاد، نوتروفیل‌ها در ارتشاح التهابی در ۶ تا ۲۴ ساعت اول، غالب هستند و به تدریج در طی ۲۴ تا ۴۸ ساعت توسط منوسیت‌ها جایگزین می‌شوند (**شکل ۴-۲**). چند علت برای غلبه اولیه نوتروفیل‌ها وجود دارد: نوتروفیل‌ها نسبت به سایر گلبول‌های سفید در جریان خون به تعداد بیشتری وجود دارند، سریع‌تر به کموکاین‌ها پاسخ می‌دهند و ممکن است با اتصال محکم‌تری به مولکول‌های چسبندگی که به سرعت روی سطح سلول‌های اندوتلیال ظاهر می‌شوند (مثل P و E سلکتین) بچسبند. نوتروفیل‌ها، بعد از ورود به بافت‌ها، عمر کوتاهی دارند. آنها دچار آپوپتوز می‌شوند و بعد از چند روز ناپدید می‌گردند؛ منوسیت‌ها در بافت به ماکروفاژ تبدیل می‌گردند و نه تنها عمر طولانی‌تری دارند، بلکه ممکن است در بافت‌ها تکثیر شوند و بنابراین در واکنش‌های التهابی طول کشیده تبدیل به جمعیت غالب می‌شوند.

البته استثنائاتی هم در مورد این الگوی ثابت ارتشاح سلولی وجود دارد. در بعضی عفونت‌های خاص (مثل عفونت ایجاد شده به وسیله باکتری پسودومونا) تا چندین روز نوتروفیل‌ها در ارتشاح سلولی غالب هستند. در عفونت‌های ویروسی، ممکن است لنفوسیت‌ها اولین سلول‌هایی باشند که به محل می‌رسند، و در بعضی واکنش‌های ازدیاد حساسیت، لنفوسیت‌های فعال شده، ماکروفاژها و پلاسماسل‌ها غلبه دارند (که نشان‌دهنده پاسخ ایمنی است) و در واکنش‌های آلرژیک و عفونت‌های انگلی خاص ممکن است ائوزینوفیل‌ها سلول‌های اصلی باشند.

درک مولکولی فراخوانی گلبول‌های سفید و مهاجرت آنها اهداف درمانی بالقوه متعددی را جهت کنترل التهاب مضر، فراهم ساخته است. همچنان که بعداً بیشتر بحث می‌کنیم، عواملی که TNF (یکی از سیتوکاین‌های اصلی در فراخونی گلبول‌های سفید) را مهار می‌کنند، برای درمان بیماری‌های التهابی مزمن مثل آرتریت روماتوئید بسیار مفید می‌باشند. در مورد آنتی‌بادی‌هایی که اینتگرین‌ها را مهار می‌کنند، جلوتر توضیح داده شد.

فاگوسیتوز و پاکسازی عوامل آسیب‌رسان

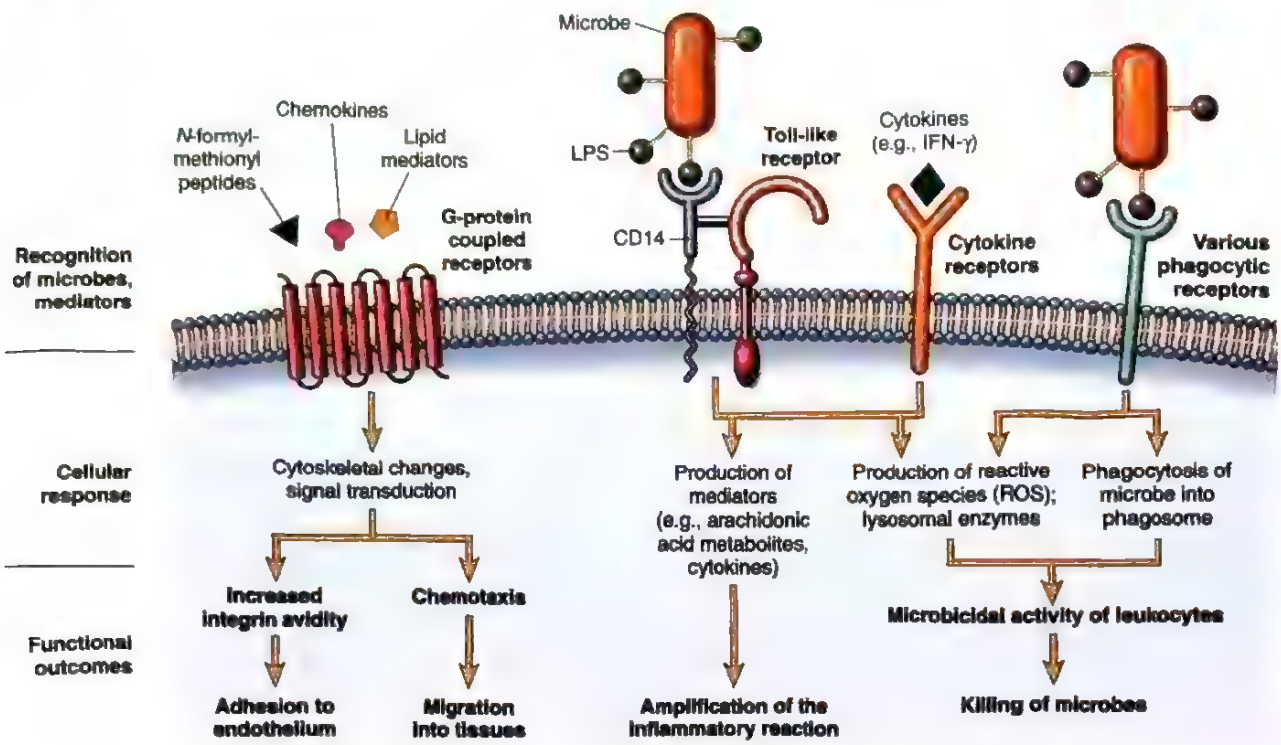
پس از اینکه نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها به محل عفونت یا آسیب بافتی فراخوانده شدند، باید توسط محصولات میکروبی، سلول‌های نکروتیک و سیتوکین‌های موضعی فعال شوند. فعال‌شدن پاسخ‌های متعددی را القا می‌کند (شکل ۱-e۲) که از بین اینها فاگوسیتوز و کشتن داخل سلولی برای تخریب میکروب‌ها و پاکسازی بافت‌های مرده بسیار مهم است.

فاگوسیتوز

فاگوسیتوز بلعیدن ذرات ریز توسط سلول‌ها می‌باشد. مهم‌ترین فاگوسیت‌ها در بدن عبارتند از نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها (جدول ۴-۲)، نوتروفیل‌ها، پاسخ دهنده‌های سریع با عمر نسبتاً کوتاه هستند. در واکنش‌های التهابی، ماکروفاژها از منوسیت‌های خون مشتق می‌شوند و می‌توانند برای ماه‌ها و روزها عمر کنند (همچنان که بعداً بحث می‌شود، بعضی از ماکروفاژهای مقیم در بافت با عمر طولانی از پیش‌سازهای دوره رویانی مشتق می‌شوند و در اوایل زندگی در بافت‌ها منتشر می‌شوند و برای سال‌ها باقی می‌مانند)، پاسخ ماکروفاژها آهسته‌تر ولی طولانی‌تر است.

نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها می‌توانند میکروب‌ها را بعد از شناسایی توسط گیرنده‌های فاگوسیتی، مانند گیرنده مانوز (که رزیدوی مانوز انتهایی را بر روی گلیکوپروتئین‌های میکروبی تشخیص می‌دهد.) ببلعند که این گیرنده «گیرنده جاروبگر[2]» نامیده می‌شود. کارایی فاگوسیتوز زمانی قویاً تشدید می‌شود که میکروب‌ها توسط مولکول‌های خاصی (اپسونین‌ها)، اپسونیزه (پوشیده) شوند که فاگوسیت‌ها برای آنها گیرندهٔ ویژه دارند. اپسونین‌ها عبارتند از آنتی‌بادی‌ها، C3b که حاصل شکست محصولات کمپلمان است و لکتین‌های پلاسمایی خاص. پس از اینکه ذره‌ای به گیرنده‌های فاگوسیت متصل شد، ذره توسط وزیکول متصل به غشا که فاگوزوم نامیده می‌شود، بلعیده می‌گردد. سپس فاگوزوم به لیزوزوم‌ها ملحق می‌شود و در نتیجه محتویات لیزوزومی به داخل فاگولیزوزوم تخلیه می‌گردد (**شکل ۵-۲**). در جریان این فرآیند، ممکن است نوتروفیل‌ها نیز برخی از محتویات گرانولی را به فضای خارج سلولی آزاد کنند.

1- Filopodia
2- Scavenger receptors



شکل ۱-e۲. فعال‌شدن گلبول‌های سفید. انواع مختلف گیرنده‌های سطحی لکوسیت، محرک‌های مختلف را شناسایی می‌کنند. گیرنده‌ها پس از تحریک‌شدن پاسخ‌هایی را آغاز می‌کنند که باعث عملکرد گلبول‌های سفید می‌شوند. فقط بعضی از گیرنده‌ها نشان داده شده‌اند (برای جزئیات بیشتر به متن مراجعه نمایید). LPS ابتدا به یک پروتئین در گردش متصل شونده به LPS اتصال می‌یابد (نشان داده نشده است). IFN-γ: اینترفرون- γ؛ LPS: لیپوپلی‌ساکارید.

تخریب داخل سلولی میکروب‌ها و بقایا[1]

کشتن میکروب‌ها و از بین بردن مواد بلعیده شده توسط گونه‌های واکنشی اکسیژن (ROS، که واسطه‌های واکنشی اکسیژن نیز نامیده می‌شوند)، گونه‌های واکنشی نیتروژن (که عمدتاً از اکسید نیتریک [NO] مشتق می‌شوند) و آنزیم‌های لیزوزومی انجام می‌گیرد. در حالت طبیعی تمام این عوامل کشنده، در لیزوزوم‌ها محصور شده‌اند و مواد فاگوسیتوز شده به سوی آنها حمل می‌شوند. به این ترتیب مواد بالقوه مضر از سیتوپلاسم سلول جدا می‌مانند تا فاگوسیت در هنگام انجام فعالیت‌های طبیعی آسیب نبیند.

گونه‌های واکنشی اکسیژن. این رادیکال‌های آزاد عمدتاً در فاگولیزوزوم نوتروفیل‌ها ساخته می‌شوند. به دنبال فعال‌شدن نوتروفیل‌ها، یک آنزیم چند جزئی به نام فاگوسیت اکسیداز (که NADPH اکسیداز هم نامیده می‌شود) سریعاً به غشا فاگولیزوزوم جفت می‌شود (شکل ۵B-۲). این آنزیم NADPH (نیکوتین‌آمید- آدنین دی‌نوکلئوتید فسفات احیا شده) را اکسید می‌کند و در طی این فرآیند اکسیژن را به آنیون سوپراکسید ($O_2^{\bar{\cdot}}$) احیا می‌نماید و سپس به H_2O_2 تبدیل می‌کند. H_2O_2 به خودی خود در کشتن میکروب‌ها کارآمد نیست. با این وجود، گرانول‌های آزوروفیل نوتروفیل‌ها حاوی آنزیم میلوپراکسیداز (MPO) هستند که در حضور یک هالید مثل Cl^-، H_2O_2 را تبدیل به هیپوکلریت (ClO^-) می‌کند. هیپوکلریت یک عامل ضد میکروبی قوی است که میکروب‌ها را با هالوژناسیون (که در آن هالید با پیوند کوالان به اجزاء سلولی متصل می‌شود) یا با اکسیداسیون پروتئین‌ها و لیپیدها (پراکسیداسیون لیپید) از بین می‌برد. سیستم H_2O_2 - میلوپراکسیداز - هالید کارآمدترین سیستم از بین برنده باکتری[2] در نوتروفیل است. به علاوه H_2O_2 به رادیکال هیدروکسیل (OH°) نیز تبدیل می‌شود که عامل تخریبی قدرتمندی می‌باشد. همان‌طور که در فصل ۱ ذکر شد این رادیکال‌های آزاد مشتق از اکسیژن به لیپیدها، پروتئین‌ها و اسیدهای نوکلئیک سلول متصل شده و آنها را تغییر می‌دهند و بنابراین سلول‌هایی نظیر میکروب‌ها را تخریب می‌کنند. تولید ROS همراه با مصرف

1- Debris
2- Bactericidal

جدول ۴-۲. خصوصیات نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها

	نوتروفیل‌ها	ماکروفاژها
منشأ	HSCs در مغز استخوان	HSCs در مغز استخوان (در واکنش‌های التهابی)، سلول‌های بنیادی در کیسه زرده یا کبد جنینی (در مراحل اولیه تکامل، برای برخی از ماکروفاژهای ساکن بافت)
طول عمر در بافت‌ها	۲-۱ روز	ماکروفاژهای التهابی (روزها تا هفته‌ها) ماکروفاژهای ساکن بافت: سال‌ها
پاسخ به محرک‌های فعال کننده	سریع، عمر کوتاه، عمدتاً دگرانولاسیون و فعالیت آنزیمی	طولانی‌تر، کندتر، اغلب به رونویسی ژن جدید وابسته است
● گونه‌های واکنشی اکسیژن	به سرعت توسط تجمع اکسیداز فاگوسیت القا می‌شود (ترکیدن تنفسی)	کمتر بارز است.
● اکسید نیتریک	مقادیر کم یا هیچ	به دنبال فعال‌شدن رونویسی iNOS القا می‌شود
● دگرانولاسیون	پاسخ اصلی؛ توسط تنظیم مجدد سیستم اسکلت سلولی القا می‌شود	بارز نیست
● تولید سیتوکین	مقادیر کم یا هیچ	فعالیت عملکردی اصلی، به فعال‌شدن رونویسی ژن‌های سیتوکین نیاز دارد
● تشکیل NET	سریعاً توسط خروج محتوای هسته القا می‌شود	کم یا هیچ
● ترشح آنزیم‌های لیزوزومی	برجسته	کم

HSCs، سلول‌های بنیادی خون‌ساز؛ iNOS، سنتز اکسید نیتریک قابل القا؛ NET، تله‌های خارج سلولی نوتروفیل

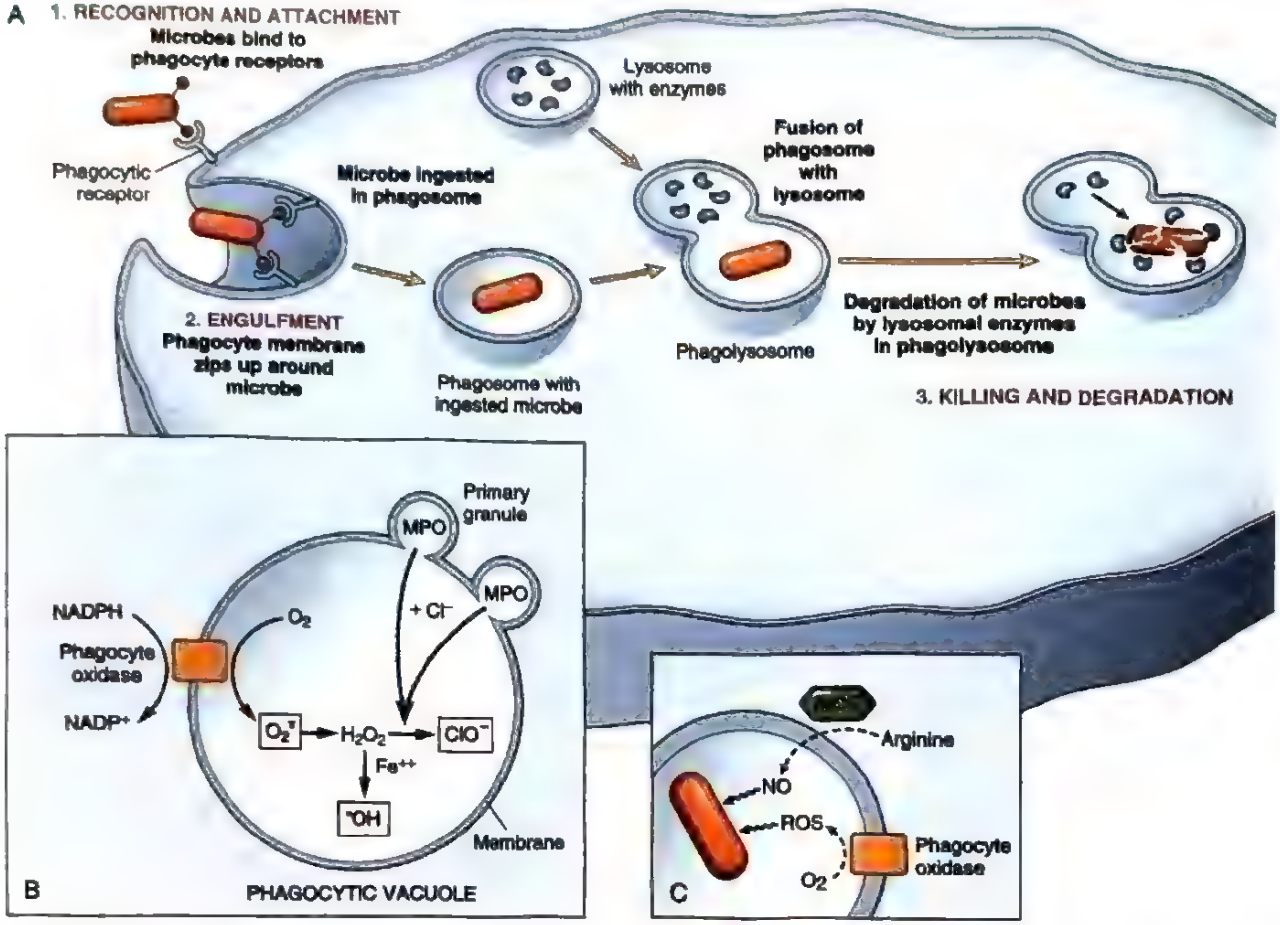
این جدول تفاوت‌های اصلی بین نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها را فهرست می‌کند. توجه کنید که دو نوع سلول در بسیاری از ویژگی‌ها اشتراک دارند، مانند فاگوسیتوز، توانایی مهاجرت از طریق عروق خونی به بافت‌ها و کموتاکسی.

اکسیژن، انفجار تنفسی نامیده می‌شود. اختلالات ژنتیکی در تولید ROS عامل ایجاد یک بیماری نقص ایمنی به نام بیماری گرانولوماتوز مزمن است که در فصل ۵ توضیح داده شده است.

اکسید نیتریک. NO، یک گاز محلول است که تحت تأثیر نیتریک اکساید سنتاز (NOS) از آرژنین ساخته می‌شود و در کشتن میکروب‌ها خصوصاً در ماکروفاژها دخالت دارد. NOS قابل القا[1] (iNOS) در ماکروفاژها با فعال‌شدن رونویسی ژن در پاسخ به محصولات میکروبی و سیتوکین‌هایی مثل IFN-γ تولید می‌شوند (شکل ۵c-۲). در ماکروفاژها، NO با سوپراکسید ($O_2^{\bar{o}}$) که توسط فاگوسیت اکسیداز تولید می‌شود، واکنش می‌دهد تا رادیکال آزاد شدیداً واکنش دهنده پراکسی‌نیتریت ($ONOO^-$) را تولید کند. این رادیکال‌های آزاد مشتق از نیتروژن، همانند ROS به لیپیدها، پروتئین‌ها و اسیدهای نوکلئیک میکروب‌ها حمله می‌کنند و به آنها آسیب می‌رسانند.

محتوای گرانولی گلبول‌های سفید. نوتروفیل‌ها حاوی دو نوع اصلی از گرانول مملو از آنزیم هستند که میکروب‌ها و بافت‌های مرده را تجزیه می‌کنند و ممکن است در آسیب بافتی نقش داشته باشند. گرانول‌های کوچکتر اختصاصی (یا ثانویه) محتوی لیزوزیم، کلاژناز، ژلاتیناز، لاکتوفرین، فعال کننده پلاسمینوژن، هیستامیناز و آلکالن فسفاتاز هستند. گرانول‌های بزرگتر آزوروفیل (یا اولیه) حاوی میلوپراکسیداز، عوامل از بین برنده باکتری (مثل دیفنسین‌ها)، اسید هیدرولازها و انواعی از پروتئازهای خنثی (الاستاز، کاتپسین G، کلاژنازهای غیراختصاصی، پروتئیناز ۳) می‌باشند. زمانی که نوتروفیل‌ها فعال شوند، محتوای هر دو نوع گرانول آزاد می‌شود. وزیکول‌های

1- Inducible NOS

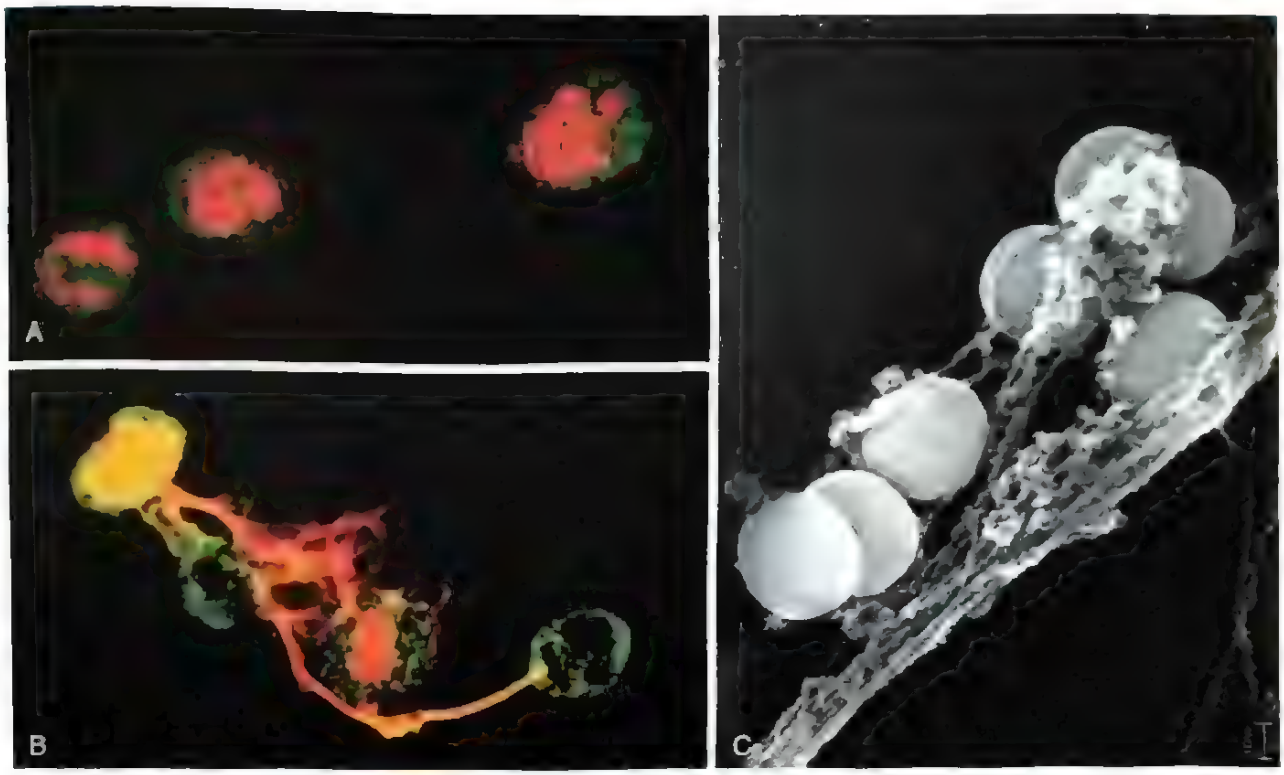


شکل ۵-۲. فاگوسیتوز و نابود کردن داخل سلولی میکروب‌ها. (A) مراحل فاگوسیتوز یک ذره (مثلاً یک باکتری) عبارتند از اتصال به گیرنده‌های سطح غشاء گلبول سفید، در برگرفتن و الحاق واکوئل فاگوسیتی با لیزوزوم‌ها و سپس تخریب ذرات بلعیده شده درون فاگولیزوزوم‌ها توسط آنزیم‌های لیزوزومی و گونه‌های واکنشی اکسیژن و نیتروژن. (B) در فاگوسیت‌های فعال شده اجزاء سیتوپلاسمی آنزیم فاگوسیت اکسیداز در غشاء فاگوزوم در کنار هم قرار می‌گیرند تا آنزیم فعال را تشکیل دهند. این آنزیم تبدیل اکسیژن به سوپراکسید (O_2^-) و H_2O_2 را کاتالیز می‌کند. میلوپراکسیداز موجود در گرانول‌های نوتروفیلی H_2O_2 را به هیپوکلریت تبدیل می‌کند. (C) گونه‌های واکنشی اکسیژن (ROS) و اکسید نیتریک (NO) که خاصیت میکروب‌کشی دارند، میکروب‌های بلعیده شده را از بین می‌برند. در حین فاگوسیتوز، ممکن است محتویات گرانول‌ها به بافت‌های خارج سلولی آزاد شوند (نشان داده نشده است). NOS: نیتریک اکساید سنتاز القاپذیر؛ MPO: میلوپراکسیداز؛ ROS: گونه‌های واکنش‌دهنده اکسیژن.

فاگوسیتیک که مواد را دربر گرفته‌اند ممکن است به این گرانول‌ها (و نیز به لیزوزوم‌ها که قبلاً توضیح داده شد) بپیوندند و اجازه تخریب مواد هضم شده در فاگولیزوزم با عمل آنزیم‌ها را می‌دهند. به صورت مشابه، ماکروفاژها حاوی لیزوزوم‌های پرشده با اسید هیدرولاز، کلاژناز، الاستاز و فسفولیپاز هستند که همگی آنها می‌توانند مواد بلعیده شده و بقایای سلولی را تخریب کنند.

علاوه بر محتوای گرانولی، نوتروفیل‌های فعال شده اجزای کروماتین مثل هیستون‌ها را به صورت شبکه‌های فیبریلاری که تله‌های خارج سلولی نوتروفیل[1] (NETs) نامیده می‌شوند، آزاد می‌کنند (شکل ۲-e۲). تله‌های خارج سلولی به پپتیدهای ضد میکروبی و آنزیم‌های گرانولی متصل می‌شوند و آنها را تغلیظ می‌کنند و نواحی خارج سلولی برای تخریب میکروب‌ها فراهم می‌کنند. در فرآیند تشکیل NET، هسته نوتروفیل‌ها از بین می‌رود و منجر به مرگ سلول می‌شود. همچنین NETها در جریان سپسیس در خون در نتیجه فعال‌شدن گسترده نوتروفیل‌ها یافت می‌شوند.

1- Neutrophil extracellular traps



شکل ۲-۲e. تله‌های خارج سلولی نوتروفیلی (NETs). (A) نوتروفیل‌های سالم که در آن هسته به رنگ قرمز و سیتوپلاسم سبزرنگ می‌باشد. (B) آزادسازی مواد هسته‌ای از نوتروفیل‌ها (توجه کنید که دو نوتروفیل، هسته‌های خود را از دست داده‌اند) برای تشکیل تله‌های خارج سلولی. (C) میکروگراف الکترونی از باکتری‌ها (استافیلوکوک‌ها) به دام افتاده در NET.

آسیب بافتی با واسطه گلبول‌های سفید

گلبول‌های سفید عوامل مهمی هستند که باعث آسیب به سلول‌ها و بافت‌های طبیعی می‌شوند. این مسئله به عنوان بخشی از یک واکنش دفاعی طبیعی در برابر میکروب‌ها اتفاق می‌افتد، خصوصاً اگر میکروب‌ها به ریشه‌کنی مقاوم باشند مثل مایکوباکتریوم. همچنین این مورد، پایه آسیب بافتی در زمانی است که پاسخ التهابی به شکل نامتناسبی به صورت مستقیم، در مقابل آنتی‌ژن‌های خودی است (مثلاً در بیماری‌های خودایمنی) یا در مقابل آنتی‌ژن‌های محیطی طبیعی بدون ضرر (مثلاً در بیماری‌های آلرژیک).

مکانیسم آسیب بافتی با واسطه گلبول‌های سفید آزاد کردن محتویات گرانول‌ها و لیزوزوم‌ها می‌باشد. زمانی که گلبول‌های سفید فعال تلاش برای از بین بردن میکروب‌ها و سایر عوامل آسیب‌رسان می‌کنند، آسیب بافتی تا حدی به صورت نرمال رخ می‌دهد. اما گاهی این اتفاق به صورت تشدید شده (اغراق آمیز) رخ می‌دهد مثلا اگر فاگوسیت‌ها با موادی برخورد کنند که نتوانند آنها را به آسانی ببلعند مانند آنتی‌بادی‌های رسوب کرده بر روی سطوح مسطح و غیرقابل هضم یا برخی از مواد فاگوسیتوز شده مانند کریستال‌های اورات و سیلیکا که ممکن است به غشای فاگولیزوزوم آسیب برسانند. پروتئازهای مضر آزاد شده توسط گلبول‌های سفید به صورت طبیعی توسط یک سیستم آنتی‌پروتئاز در خون و مایعات بافتی کنترل می‌شود. α_1-آنتی‌تریپسین در جایگاه نخست در این گروه قرار می‌گیرد و مهارکننده اصلی الاستاز نوتروفیل می‌باشد. نقص این مهارکننده ممکن است منجر به فعالیت پروتئاز مداوم در بیماران با نقص α_1 آنتی‌تریپسین شود (فصل ۱۱).

در حالی که در التهاب حاد، ما بر اهمیت نقش نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها تأکید کردیم. با این وجود مشخص شده است که بقیه سلول‌ها هم نقش مهمی دارند. برخی از لنفوسیت‌های T، که سلول‌های *Th17* نامیده می‌شود، سیتوکاین‌هایی مثل IL-17 را ترشح می‌کنند. که باعث فراخوانی نوتروفیل‌ها و تحریک تولید پپتیدهای ضد میکروبی – که مستقیماً میکروب‌ها را می‌کشند – می‌گردند. در غیاب پاسخ‌های مؤثر Th17، انسان‌ها مستعد ابتلا به عفونت‌های قارچی و باکتریایی می‌شوند و آبسه‌های

جدول ۵-۲. اعمال واسطه‌های اصلی التهاب

واسطه	منبع	عملکرد
هیستامین	ماست‌سل‌ها، بازوفیل‌ها، پلاکت‌ها	اتساع عروق، افزایش نفوذپذیری عروق، فعال‌سازی اندوتلیوم
پروستاگلاندین‌ها	ماست‌سل‌ها، گلبول‌های سفید	اتساع عروق، درد، تب
لکوترین‌ها	ماست‌سل‌ها، گلبول‌های سفید	افزایش نفوذپذیری عروق، کموتاکسی، چسبندگی و فعال‌شدن گلبولهای سفید
سایتوکاین‌ها (مثل TNF، IL-1 و IL-6)	ماکروفاژها، سلول‌های اندوتلیال، ماست‌سل‌ها	موضعی: فعال‌سازی اندوتلیوم (بیان مولکول‌های چسبندگی) سیستمیک: تب، اختلالات متابولیک، افت فشارخون (شوک)
کموکاین‌ها	گلبول‌های سفید، ماکروفاژهای فعال	کموتاکسی، فعال‌سازی گلبول‌های سفید
فاکتور فعال‌کننده پلاکتی	گلبول‌های سفید، ماست‌سل‌ها	اتساع عروق، افزایش نفوذپذیری عروق، چسبندگی گلبول سفید، کموتاکسی، دگرانولاسیون، انفجار اکسیداتیو
کمپلمان	پلاسما (تولید شده در کبد)	کموتاکسی و فعال‌سازی گلبول سفید، کشتن مستقیم هدف (کمپلکس حمله به غشاء)، اتساع عروق (تحریک ماست‌سل)
کینین‌ها	پلاسما (تولید شده در کبد)	افزایش نفوذپذیری عروقی، انقباض عضلات صاف، اتساع عروق، درد

IL: اینترلوکین؛ TNF: فاکتور نکروز تومور.

پوستی که ایجاد می‌شوند فاقد ویژگی‌های کلاسیک التهاب حاد - مثل گرمی و قرمزی - می‌باشند. ائوزینوفیل‌ها هم به ویژه در واکنش مقابل انگل‌های کرمی و برخی از بیماری‌های آلرژیک مهم می‌باشند. ماست‌سل‌ها و بازوفیل‌ها نیز سلول‌های حیاتی در واکنش‌های آلرژیک هستند.

التهاب، پس از برطرف شدن عامل آسیب‌رسان فروکش می‌کند زیرا فراخوانی گلبول‌های سفید وجود ندارد. واسطه‌های التهابی نیمه عمر کوتاهی دارند و اگر مداوماً تولید نشوند سطح آنها کاهش می‌یابد. نوتروفیل‌ها نیز طول عمر کوتاهی دارند.

واسطه‌های التهاب

آغاز واکنش‌های التهابی و تنظیم آن، وابسته به واسطه‌های شیمیایی است که در محل واکنش تولید می‌شود. اگرچه تعداد زیاد واسطه‌ها هراس‌آور است، باید ذکر کنیم که از این دانش در طراحی بسیاری از داروهای ضد التهابی مؤثر که به صورت وسیع مصرف می‌شوند استفاده شده است. ما ابتدا خلاصه‌ای از خصوصیات کلی واسطه‌های التهاب را ذکر می‌کنیم و سپس به توضیح برخی از مهم‌ترین مولکول‌ها می‌پردازیم.

- **واسطه‌ها ممکن است به صورت موضعی به وسیلهٔ سلول‌ها در محل التهاب تولید شوند، یا ممکن است از پیش‌سازهای در گردش خون حاصل شوند که در محل التهاب فعال می‌گردند.**
- **واسطه‌های مشتق از سلول یا به سرعت از گرانول‌های داخل سلولی آزاد می‌شوند (مثل آمین‌ها) و یا در پاسخ به محرک، در همان زمان ساخته می‌شوند (مثل پروستاگلاندین‌ها، لکوترین‌ها، سیتوکاین‌ها). سلول‌های اصلی که واسطه‌های التهاب حاد را می‌سازند عبارتند از ماکروفاژهای بافتی، سلول‌های دندریتیک، و ماست‌سل‌ها. ولی**

پلاکت‌ها، نوتروفیل‌ها، سلول‌های اندوتلیال و بیشتر اپی‌تلیوم‌ها نیز می‌توانند جهت تولید برخی از واسطه‌ها تحریک شوند.

- واسطه‌های مشتق از پلاسما (مثل پروتئین‌های کمپلمان) اغلب در کبد ساخته می‌شوند و در گردش خون به صورت پیش‌سازهای غیرفعال حضور دارند و به دنبال یک سلسله از شکست‌های پروتئولیزی در محل التهاب فعال می‌شوند.
- **واسطه‌های فعال تنها در پاسخ به محرک‌های مختلفی تولید می‌شوند** مثل محصولات باکتریایی و مواد آزاد شده از سلول‌های نکروتیک، و این اطمینان را ایجاد می‌کند که التهاب در حالت طبیعی فقط در زمان و مکان مورد نیاز شروع می‌شود.
- **اغلب واسطه‌ها عمر کوتاهی دارند.** آنها سریعاً از بین می‌روند یا توسط آنزیم‌ها غیرفعال می‌شوند و یا به نحوی دیگر برداشت شده یا مهار می‌گردند. بنابراین، این مکانیسم‌های تحت کنترل، از واکنش‌های بیشتر جلوگیری می‌کنند.

واسطه‌های اصلی التهاب حاد در جدول ۵-۲ خلاصه و بعداً بحث می‌شوند.

آمین‌های وازواکتیو: هیستامین و سروتونین

آمین وازواکتیو اصلی هیستامین می‌باشد. آنها به صورت مولکول‌های از پیش ساخته شده در گرانول‌های ماست‌سل، بازوفیل‌های خون و پلاکت‌ها ذخیره می‌شوند و زمانی که سلول‌ها فعال می‌شوند سریعاً آزاد می‌گردند. بنابراین اولین واسطه‌هایی هستند که در جریان التهاب آزاد می‌شوند. غنی‌ترین منابع هیستامین، ماست‌سل‌ها هستند که در حالت طبیعی در بافت همبندی مجاور عروق خونی قرار گرفته‌اند. دگرانولاسیون ماست‌سل و آزادسازی هیستامین در پاسخ به انواع محرک‌ها رخ می‌دهد. این محرک‌ها عبارتند از: اتصال آنتی‌بادی IgE به ماست‌سل که مسئول ایجاد واکنش ازدیاد حساسیت (آلرژیک) فوری است (فصل ۵). محصولات کمپلمان که آنافیلاتوکسین[1] (C5a و C3a) نامیده می‌شوند و بعداً توضیح داده خواهند شد، آسیب فیزیکی مثل تروما، سرما یا گرما، با مکانیسم‌های ناشناخته. آنتی‌بادی‌ها و محصولات کمپلمان به گیرنده‌های اختصاصی روی ماست‌سل‌ها متصل شده و مسیرهای پیام‌رسانی را تحریک می‌کنند که باعث القاء دگرانولاسیون سریع می‌شود. نوروپپتیدها (مثل ماده P) و سیتوکاین‌ها (IL-8 و IL-1) نیز ممکن است باعث تحریک آزادسازی هیستامین شوند.

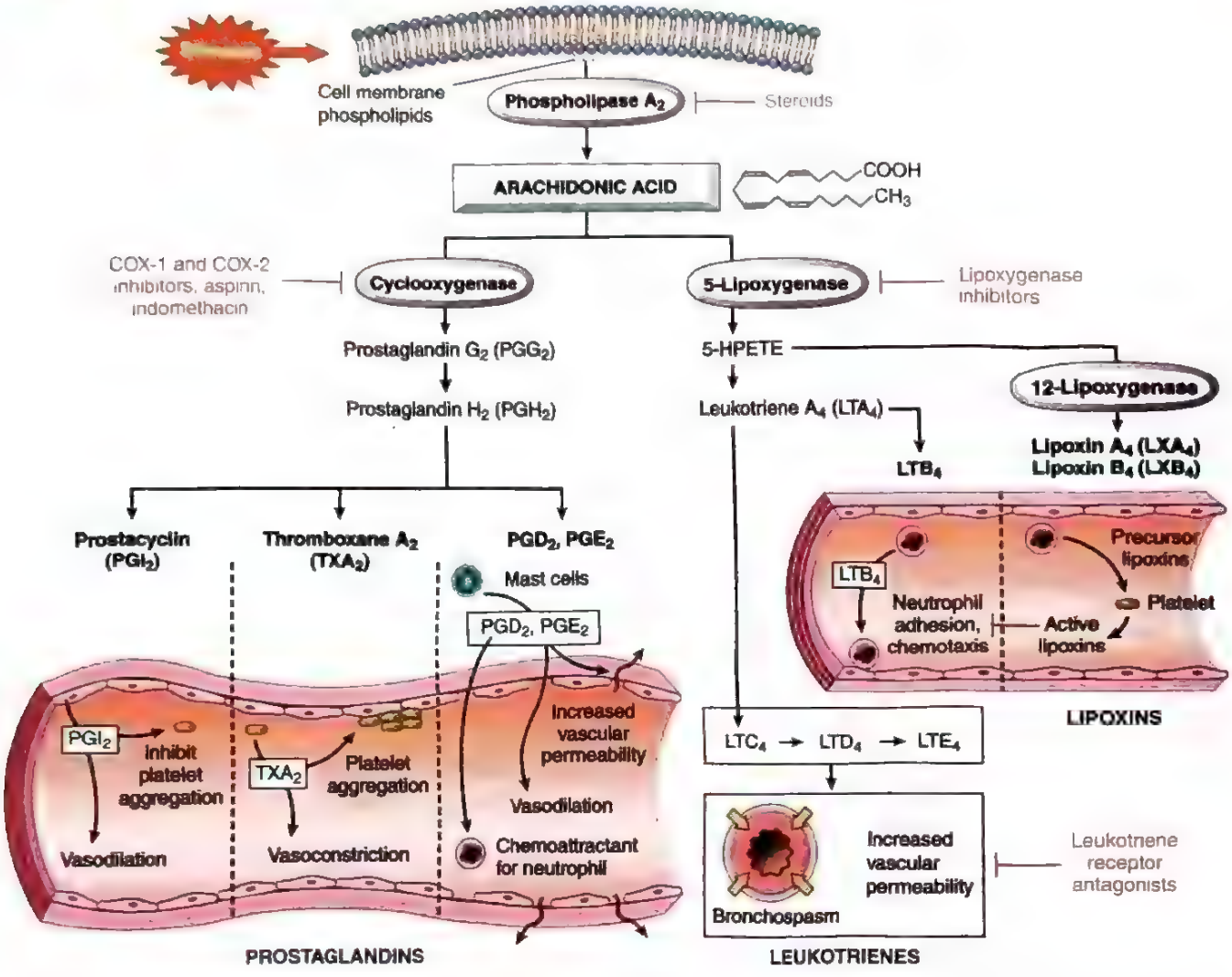
هیستامین سبب اتساع آرتریول‌ها می‌شود و نفوذپذیری ونول‌ها را افزایش می‌دهد. تأثیر هیستامین بر روی عروق خونی عمدتاً از طریق اتصال به گیرنده‌هایی به نام گیرنده‌های H_1 روی سلول‌های اندوتلیال عروق کوچک اعمال می‌شود. داروهای آنتی‌هیستامین که به طور شایعی در درمان واکنش‌های التهابی نظیر آلرژی‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند، به گیرنده H_1 متصل شده و آن را مسدود می‌کنند. به علاوه هیستامین باعث انقباض برخی از عضلات صاف می‌شود. البته همان‌طور که توضیح داده خواهد شد لکوترین‌ها بسیار قوی‌تر هستند و با ایجاد اسپاسم در عضلات صاف برونش (مثلاً در آسم) ارتباط دارند.

سروتونین (۵- هیدروکسی تریپتامین) یک واسطه مؤثر بر عروق از پیش ساخته شده است که در پلاکت‌ها و سلول‌های نورواندوکرین خاصی مثلاً در دستگاه گوارش حضور دارد. سروتونین یک منقبض کننده عروق است که البته اهمیت آن در التهاب مشخص نیست.

متابولیت‌های اسید آراشیدونیک

واسطه‌های لیپیدی شامل پروستاگلاندین‌ها و لکوترین‌ها از اسید آراشیدونیک (AA) موجود در فسفولیپیدهای غشاء تولید می‌شوند و واکنش‌های عروقی و سلولی را در التهاب حاد تحریک می‌کنند. اسید آراشیدونیک یک اسید چرب غیراشباع چندگانه ۲۰ کربنه است که از فسفولیپیدهای غشا با فعال‌کردن فسفولیپازهای سلولی به ویژه فسفولیپاز A_2 آزاد می‌شود که فسفولیپاز A_2 توسط محرک‌های التهابی مثل سایتوکاین‌ها، محصولات کمپلمان و آسیب فیزیکی فعال می‌گردد. واسطه‌های مشتق از AA که ایکوزانوئیدها[2] نیز نامیده می‌شوند (به دلیل منشأ گرفتن آنها از اسیدهای چرب ۲۰ کربنه - در یونانی *eicosa* به معنی ۲۰ است) به وسیله دو گروه عمده از آنزیم‌ها ساخته می‌شوند: سیکلواکسیژنازها (که پروستاگلاندین‌ها را می‌سازند) و لیپواکسیژنازها (که لکوترین‌ها و لیپوکسین‌ها را می‌سازند) (**شکل ۶-۲**). ایکوزانوئیدها به گیرنده‌های جفت شونده با پروتئین G[3] بر روی بسیاری از انواع

1- anaphylatoxin
2- Eicosanoids
3- G protein-coupled receptors



شکل ۶-۲. تولید متابولیت‌های AA و نقش آنها در التهاب. آنتاگونیست‌های آنزیم‌ها و گیرنده‌های مختلف که کاربرد بالینی دارند با رنگ قرمز نشان داده شده‌اند. از آنجا که آنتاگونیست‌های گیرنده لکوترین تمام اعمال لکوترین‌ها را مهار می‌کنند، در بالین از آنها برای درمان آسم استفاده می‌شود که در تصویر نشان داده شده است. COX-1 و COX-2، سیکلواکسیژناز ۱ و ۲، HPETE، هیدروپراکسی ایکوزاتترانوئیک اسید

سلول‌ها متصل می‌شوند و عملاً می‌توانند در هر مرحله‌ای از التهاب واسطه‌گری کنند (جدول ۶-۲).

پروستاگلاندین‌ها

پروستاگلاندین‌ها (PGs) توسط ماست‌سل‌ها، ماکروفاژها، سلول‌های اندوتلیال و بسیاری از انواع دیگر سلول‌ها ساخته می‌شوند و در واکنش‌های عروقی و سیستمیک التهاب دخالت دارند. آنها توسط فعالیت دو سیکلواکسیژناز به نام‌های COX-1 و COX-2 ساخته می‌شوند که محل بروز این دو ماده با هم متفاوت است. COX-1 در پاسخ به محرک التهابی تولید می‌شود و به طور مداوم در اغلب بافت‌ها بیان می‌شود، لذا ممکن است عملکردی هومئوستاتیک داشته باشد (مثل ایجاد تعادل آب و الکترولیت در کلیه‌ها و محافظت از سلول‌ها در دستگاه گوارش). در مقابل COX-2 توسط محرک التهابی القاء می‌شود و بنابراین پروستاگلاندین‌های دخیل در واکنش‌های التهابی را می‌سازد، ولی در اکثر بافت‌های طبیعی وجود ندارد یا میزان آن کم است.

پروستاگلاندین‌ها براساس خصوصیات ساختاری نامگذاری شده و توسط یک حرف الفبا (مثل PGD، PGE و بقیه) و یک عدد زیرنویس (مثل ۱ و ۲) که نشان‌دهنده تعداد پیوندهای

جدول ۶-۲. اعمال اصلی متابولیت‌های اسید آراشیدونیک در التهاب

عمل	ایکوزانوئید
اتساع عروق	پروستاگلاندین‌های PGI_2 (پروستاسیکلین)، PGE_1، PGE_2، PGD_2
تنگی عروق	ترومبوکسان A_2، لکوترین‌های C_4، D_4، E_4
افزایش نفوذپذیری عروقی	لکوترین‌های C_4، D_4، E_4
کموتاکسی، چسبندگی لکوسیتی	لکوترین B_4

دوگانه در آن ترکیب است، نام‌گذاری می‌شوند. مهم‌ترین پروستاگلاندین‌ها در التهاب عبارتند از PGE_2، PGD_2، PGF_{2a}، PGI_2 (پروستاسیکلین) و TXA_2 (ترومبوکسان A_2) که هر کدام حاصل عمل یک آنزیم اختصاصی بر روی یک ترکیب واسطه‌ای در طول مسیر می‌باشند. برخی از این آنزیم‌ها توزیع بافتی و عملکردهای محدودی دارند.

- PGD_2 پروستاگلاندین اصلی تولید شده به وسیله ماست‌سل‌ها است و همراه با PGE_2 (که توزیع گسترده‌تری دارد) سبب اتساع عروقی و افزایش نفوذپذیری وریدچه‌های پس‌مویرگی می‌شود؛ بنابراین اگزوداسیون و در نتیجه ادم را تقویت می‌کند. همچنین PGD_2 یک جاذب شیمیایی برای نوتروفیل‌ها به حساب می‌آید.
- پلاکت‌ها حاوی آنزیم ترومبوکسان سنتاز هستند. این آنزیم مسئول تولید TXA_2 است که ایکوزانوئید اصلی پلاکتی می‌باشد. TXA_2 یک عامل قوی تجمع پلاکتی و انقباض عروقی است و بنابراین ترومبوز را پیش می‌برد.
- اندوتلیوم عروقی فاقد ترومبوکسان سنتاز است و بجای آن حاوی پروستاسیکلین سنتاز می‌باشد، که مسئول تشکیل پروستاسیکلین (PGI_2) و محصول نهایی پایدار آن یعنی PGF_{1a} می‌باشد. پروستاسیکلین یک متسع کننده عروقی و یک مهارکننده قوی تجمع پلاکتی است و بنابراین از تشکیل لخته روی سلول اندوتلیال طبیعی جلوگیری می‌کند. عدم تعادل ترومبوکسان - پروستاسیکلین را در وقایع اولیه در ترومبوز شریان کرونری و مغزی دخیل می‌دانند (فصل ۱۰).
- پروستاگلاندین‌ها علاوه بر آثار موضعی، در پاتوژنز درد و تب - دو تظاهر شایع سیستمیک التهاب - نقش دارند (بعداً توضیح داده می‌شود).

لکوترین‌ها

لکوترین‌ها در گلبول‌های سفید و ماست‌سل‌ها توسط فعالیت لیپواکسیژناز ساخته می‌شوند و در واکنش‌های عروقی و عضله صاف و نیز در فراخوانی گلبول‌های سفید نقش دارند. تولید لکوترین‌ها شامل چند مرحله است. در مرحله اول لکوترین A_4 (LTA_4) تشکیل می‌شود که به نوبه خود LTB_4 یا LTC_4 را می‌سازد. LTB_4 توسط نوتروفیل‌ها و برخی از ماکروفاژها ساخته می‌شود و یک عامل قوی کموتاکسی و فعال کننده نوتروفیل‌ها است LTC_4 و متابولیت‌هایش LTD_4 و LTE_4 عمدتاً در ماست‌سل‌ها تولید می‌شوند و سبب انقباض عروقی شدید، برونکواسپاسم (که در آسم مهم است) و افزایش نفوذپذیری ونول‌ها می‌گردند.

بقیه واسطه‌های مشتق از اسید آراشیدونیک

لیپوکسین‌ها نیز از اسید آراشیدونیک و از طریق مسیر لیپواکسیژناز ساخته می‌شوند ولی برخلاف پروستاگلاندین‌ها و لکوترین‌ها، لیپوکسین‌ها از کموتاکسی نوتروفیلی، چسبندگی به اندوتلیوم و در نتیجه فراخوانی نوتروفیل جلوگیری می‌کنند و باعث سرکوب التهاب می‌شوند. گلبول‌های سفید به ویژه نوتروفیل‌ها ترکیبات میانجی را در تولید لیپوکسین می‌سازند. سپس این ترکیبات توسط پلاکت‌ها و در اثر تعامل پلاکت‌ها با گلبول‌های سفید، تبدیل به لیپوکسین می‌شوند.

از بقیه واسطه‌های مشتق از اسید آراشیدونیک، به عنوان برطرف کننده[1] نام برده شده، به خاطر اینکه مرحله فعال التهاب حاد را برطرف می‌کنند. نقش این مواد در پاسخ التهابی، سر فصل تحقیقات فعال است.

مهارکننده‌های فارماکولوژیک پروستاگلاندین‌ها و لکوترین‌ها

اهمیت ایکوزانوئیدها در التهاب منجر به تولید داروهای ضد التهاب شده است که عبارتند از:

- مهارکننده‌های سیکلوکسیژناز، شامل آسپیرین و داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی (NSAIDs) نظیر ایبوپروفن. این داروها هم COX-1 و هم COX-2 را مهار می‌کنند و بنابراین تولید تمام پروستاگلاندین‌ها را متوقف می‌نمایند (بنابراین در درمان درد و تب کارآمد هستند). آسپیرین این عمل را با غیرفعال‌سازی برگشت‌ناپذیر

1- Resolvins

سیکلواکسیژنازها انجام می‌دهد. مهارکننده‌های انتخابی COX-2 گروه جدیدتری از این داروها هستند که هدف آنها تنها، پروستاگلاندین‌های دخیل در واکنش التهابی است. با این وجود، مهارکننده‌های انتخابی COX-2 ممکن است خطر حوادث قلبی- عروقی و عروقی- مغزی را افزایش دهند. زیرا آنها تولید پروستاسیکلین (PGI_2) را توسط سلول‌های اندوتلیال، که مانع از تشکیل لخته می‌شود، مختل می‌کنند، در حالی که در تولید ترومبوکسان A_2 (TXA_2) توسط پلاکت‌ها با واسطه COX-1، که منجر به تجمع پلاکتی می‌شوند، مداخله‌ای انجام نمی‌دهند. هم‌اکنون، مهارکننده‌های COX-2 عمدتاً برای درمان آرتریت و درد حین عمل جراحی برای بیمارانی که فاکتور خطر بیماری قلبی- عروقی ندارند، بکار می‌روند.

- مهارکننده‌های لیپو\ کسیژناز. ۵- لیپواکسیژناز تحت تأثیر NSAIDها قرار نمی‌گیرد. عوامل فارماکولوژیکی که تولید لکوترین‌ها را مهار می‌کنند (مثل زیلوتن[1]) در درمان آسم مؤثرند.
- کورتیکو\استروئیدها، عوامل ضد التهابی وسیع‌الطیفی هستند که رونویسی ژن‌های کدکننده COX-2، فسفولیپاز A_2، سیتوکاین‌های پیش‌التهابی (مثل IL-1 و TNF) و iNOS را کاهش می‌دهند.
- آنتاگونیست‌های گیرنده لکوترین، گیرنده‌های لکوترین را مسدود می‌کنند و از عمل لکوترین‌ها ممانعت به عمل می‌آورند. این داروها (مثل زفیرلوکاست[2]) در درمان آسم آلرژیک و رینیت آلرژیک مفیدند.

سیتوکاین‌ها و کموکاین‌ها

سیتوکاین‌ها پروتئین‌هایی هستند که توسط بسیاری از انواع سلول‌ها ترشح می‌شوند (عمدتاً توسط لنفوسیت‌های فعال شده، ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک و همچنین سلول‌های اندوتلیال، اپی‌تلیال و سلول‌های بافت همبند) و پاسخ‌های ایمنی و التهابی را واسطه‌گری و تنظیم می‌کنند. به طور قراردادی، فاکتورهای رشد که بر سلول‌های اپی‌تلیال و مزانشیمال اثر می‌کنند جزء سیتوکاین‌ها محسوب نمی‌شوند. خصوصیات کلی و عملکردهای سیتوکاین‌ها در فصل ۵ مورد بحث قرار گرفته است. در اینجا سیتوکاین‌هایی که در التهاب حاد نقش دارند مرور می‌شوند (**جدول ۷-۲**).

عامل نکروز تومور (TNF) و اینترلوکین- ۱ (IL-1)

TNF و IL-1 با القای چسبندگی گلبول‌های سفید به اندوتلیوم و مهاجرت آنها از جدار رگ‌ها، نقشی اساسی در فراخوانی گلبول‌های سفید دارند. ماکروفاژهای فعال شده و سلول‌های دندریتیک عمدتاً این سیتوکاین‌ها را تولید می‌کنند. البته TNF توسط لنفوسیت‌های T و ماست‌سل‌ها نیز تولید می‌شود. همچنین برخی از سلول‌های اپی‌تلیال نیز IL-1 را تولید می‌کنند. محصولات میکروبی، سلول‌های مرده و انواع دیگر محرک‌های التهابی می‌توانند ترشح TNF و IL-1 را تحریک کنند. تولید TNF توسط سیگنال‌هایی از طریق TLRها و سایر حسگرهای میکروبی القاء می‌شود. تولید IL-1 نیز توسط همین سیگنال‌ها تحریک می‌شود ولی ایجاد شکلی از سیتوکاین که از نظر بیولوژیک فعال است وابسته به فعال‌شدن انفلامازوم می‌باشد (فصل ۵).

عملکرد TNF و IL-1 در واکنش‌های التهابی موضعی و سیستمیک دخالت دارد (**شکل ۷-۲**). مهم‌ترین نقش‌های این سیتوکاین‌ها در التهاب عبارتند از:

- فعال‌سازی اندوتلیوم و فراخوانی گلبول‌های سفید. هم TNF و هم IL-1 روی اندوتلیوم اثر می‌گذارند تا طیفی از تغییرات را در آن ایجاد کنند که باعث افزایش بیان مولکول‌های چسبندگی اندوتلیال عمدتاً شامل E و P- سلکتین‌ها و لیگاندهایی برای اینتگرین‌های گلبول‌های سفید می‌باشد. این تغییرات برای فراخوانی گلبول‌های سفید به محل التهاب حیاتی است. هم‌چنین TNF و IL-1 باعث افزایش تولید واسطه‌های مختلف شامل سایر سیتوکاین‌ها، کموکاین‌ها و ایکوزانوئیدها، و افزایش فعالیت پیش‌انعقادی اندوتلیوم می‌شود.
- فعال‌سازی گلبول‌های سفید و سایر سلول‌ها. TNF پاسخ‌های نوتروفیل‌ها را به سایر محرک‌ها از قبیل اندوتوکسین باکتریایی تشدید می‌کند و فعالیت میکروب‌کشی ماکروفاژها را تحریک می‌نماید. IL-1 فیبروبلاست‌ها را فعال می‌کند تا کلاژن بسازند و تکثیر سلول‌های سینوویال و سایر سلول‌های مزانشیمال را تحریک می‌کند. به علاوه IL-1 پاسخ‌های $T_{17}H$ را تحریک و به نوبهٔ خود واکنش التهابی حاد را القا می‌کند.

1- Zileuton
2- Zafirlukast

جدول ۷-۲. سیتوکاین‌ها در التهاب

سیتوکاین	منبع اصلی	عملکردهای اصلی در التهاب
در التهاب حاد		
TNF	ماکروفاژها، ماست‌سل‌ها، لنفوسیت‌های T	تحریک بیان مولکول‌های چسبندگی اندوتلیال و ترشح سایر سیتوکاین‌ها، آثار سیستمیک
IL-1	ماکروفاژها، سلول‌های اندوتلیال، برخی از سلول‌های اپی‌تلیال	مشابه TNF، نقش مهم‌تر در ایجاد تب
IL-6	ماکروفاژها و سایر سلول‌ها	آثار سیستمیک (پاسخ فاز حاد)
کموکاین‌ها	ماکروفاژها، سلول‌های اندوتلیال، لنفوسیت‌های T، ماست‌سل‌ها، سایر انواع سلول‌ها	فراخوانی گلبول‌های سفید به محل التهاب، مهاجرت سلول‌ها در بافت‌های طبیعی
در التهاب مزمن		
IL-12	سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژها	افزایش تولید IFN-γ
IFN-γ	لنفوسیت‌های T، سلول‌های NK	فعال‌سازی ماکروفاژها (افزایش توانایی آنها در کشتن میکروب‌ها و سلول‌های توموری)
IL-17	لنفوسیت‌های T	فراخوانی نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها

IFN-γ، اینترفرون γ؛ IL-1، اینترلوکین- ۱؛ NK، کشنده طبیعی؛ TNF، عامل نکروز تومور.

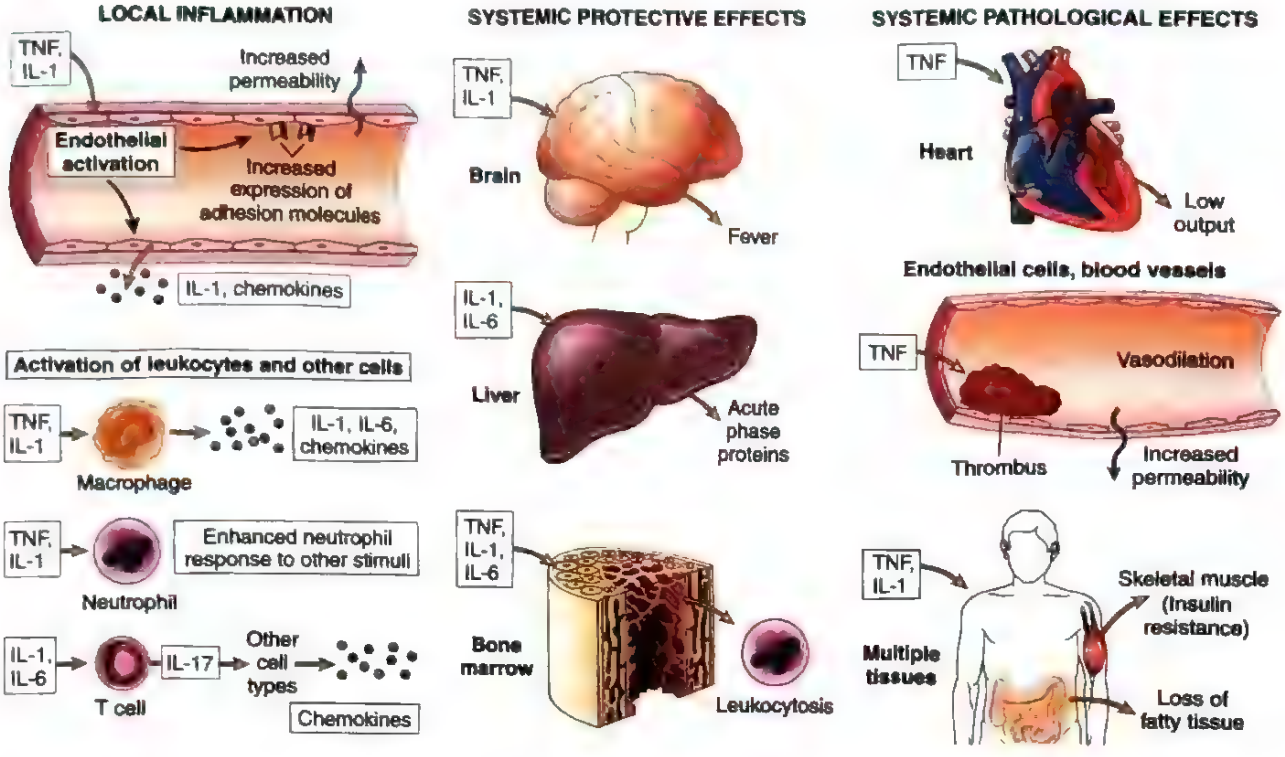
کموکین‌ها به چهار گروه براساس تعداد اسید آمینه بین دو سیستئین حفظ شده در پروتئین تقسیم می‌شوند. همان‌طور که بیان شد، کموکین‌ها در هر گروه، تا حدی اختصاصیت سلول هدف متفاوتی دارند.

مهم‌ترین سیتوکاین‌های دخیل در واکنش‌های التهابی در اینجا آورده شده‌اند. بسیاری دیگر از سیتوکاین‌ها ممکن است نقش کمتری در التهاب داشته باشند. به علاوه همپوشانی قابل توجهی بین سیتوکاین‌های دخیل در التهاب حاد و مزمن وجود دارد. مشخصاً تمام سیتوکاین‌هایی که در ذیل التهاب حاد فهرست شده‌اند ممکن است در واکنش‌های التهابی مزمن نیز نقش داشته باشند.

- **پاسخ فاز حاد سیستمیک.** IL-1 و TNF (و نیز IL-6) پاسخ‌های فاز حاد سیستمیک از جمله تب را ایجاد می‌کنند که با عفونت یا آسیب همراهی دارند (در قسمت بعدی این فصل توضیح داده می‌شود). همچنین آنها در پاتوژنز سندرم پاسخ التهابی سیستمیک[1] (SIRS) که ناشی از عفونت باکتریایی گسترده و سایر وضعیت‌های وخیم است نقش دارند (که بعداً توضیح داده می‌شود). TNF در غلظت بالا، عروق خونی را متسع و انقباض میوکارد را کاهش می‌دهد که هر دو مورد در افت فشارخون در جریان SIRS نقش دارند. TNF با افزایش جابجایی چربی و پروتئین و سرکوب کردن اشتها، تعادل انرژی را تنظیم می‌کند. بنابراین تولید طولانی مدت TNF در کاشکسی[2] نقش دارد. کاشکسی وضعیتی پاتولوژیک است که با کاهش وزن و بی‌اشتهایی مشخص می‌شود و با برخی عفونت‌های مزمن و سرطان‌ها همراهی دارد.

آنتاگونیست‌های TNF در درمان بیماری‌های التهابی مزمن به ویژه آرتریت روماتوئید، پسوریازیس و برخی از انواع بیماری‌های التهابی روده **بسیار مؤثرند**. یکی از عوارض جانبی این درمان افزایش استعداد ابتلا به عفونت‌های مایکوباکتریایی است که ناشی از کاهش قدرت ماکروفاژها در کشتن داخل سلولی میکروب‌ها می‌باشد. اگرچه بسیاری از اعمال TNF و IL-1 با یکدیگر همپوشانی دارند، به دلایل ناشناخته آنتاگونیست‌های IL-1 به اندازهٔ آنتاگونیست‌های TNF مؤثر نیستند. همچنین مهارکردن هیچ یک از سیتوکاین‌ها اثری بر پیامد سپسیس ندارد (مبحث بعدی را ببینید)، که احتمالاً دلیل آن مشارکت سایر سیتوکاین‌ها در این واکنش التهابی سیستمیک شدید است.

1- Systemic inflammatory response syndrome
2- Cachexia



شکل ۷-۲. نقش‌های اصلی سیتوکاین‌ها در التهاب حاد.

کموکاین‌ها

کموکاین‌ها خانواده‌ای از پروتئین‌های کوچک (۱۰-۸ کیلودالتون) هستند که عمدتاً به عنوان جاذب شیمیایی برای انواع خاصی از گلبول‌های سفید عمل می‌کنند. حدود ۴۰ کموکاین مختلف و ۲۰ گیرنده مختلف برای کموکاین‌ها شناخته شده است. کموکین‌های مختلف براساس بیان گیرنده‌های کموکین ویژه، بر روی سلول‌های خاصی اثر می‌گذارند (جدول ۷-۲ را ببینید). کموکاین‌ها به پروتئوگلیکان‌ها متصل می‌شوند و بنابراین با غلظت بالایی در سطح سلول‌های اندوتلیال و نیز در ماتریکس خارج سلولی عرضه می‌شوند (شکل ۳-۲). اینها دو عملکرد اصلی دارند:

- التهاب. تولید کموکین‌های التهابی توسط میکروب‌ها و سایر محرک‌ها القا می‌شود. این کموکین‌ها به گیرنده‌های گلبول‌های سفید متصل می‌شوند و باعث تحریک اتصال وابسته به اینتگرین گلبول‌های سفید به اندوتلیوم و هم‌چنین مهاجرت (کموتاکسی) گلبول‌های سفید به محل عفونت و آسیب بافتی می‌شوند.
- حفظ ساختار بافتی. برخی از کموکاین‌ها به صورت مداوم، توسط سلول‌های استرومایی در بافت‌ها ساخته می‌شوند (کموکاین‌های هومئوستاتیک). اینها، قرار گرفتن انواع مختلف سلول‌ها را در نواحی آناتومیک مختلف در بافت‌ها سازماندهی می‌کنند. مثلاً کموکاین‌های خاصی لنفوسیت‌های B و T را در نواحی مشخصی از طحال و گره‌های لنفاوی قرار می‌دهند (فصل ۵).

اگرچه نقش کموکاین‌ها در التهاب به خوبی شناخته شده است با این حال تولید داروهای آنتاگونیست‌های کموکاین که فعالیت این پروتئین‌ها را مهار کنند، امری دشوار است.

سایر سیتوکاین‌ها در التهاب حاد

فهرست سیتوکاین‌های دخیل در التهاب بسیار طولانی و دائماً در حال رشد است. علاوه بر مواردی که قبلاً ذکر شد، دو سیتوکاین دیگر نیز بسیار مورد توجه‌اند: IL-6 که توسط ماکروفاژها و سایر سلول‌ها ساخته می‌شود و در واکنش‌های موضعی و سیستمیک نقش دارد و IL-17 که عمدتاً توسط لنفوسیت‌های T تولید می‌شود و فراخوانی نوتروفیل‌ها را افزایش می‌دهد. آنتاگونیست‌های هر دو مورد، تأثیر زیادی در درمان بیماری‌های التهابی دارند. اینترفرون‌های نوع I که عملکرد طبیعی آنها

ممانعت از تکثیر ویروس است، در برخی از تظاهرات سیستمیک التهاب نقش دارند. به علاوه سیتوکاین‌ها نقش اساسی در التهاب مزمن بازی می‌کنند (بعداً می‌بینید).

سیستم کمپلمان

سیستم کمپلمان مجموعه‌ای است از پروتئین‌های محلول و گیرنده‌های غشایی آنها که عمدتاً در دفاع میزبان در برابر میکروب‌ها و نیز در واکنش‌های التهابی پاتولوژیک نقش دارند. بیش از ۲۰ نوع پروتئین کمپلمان وجود دارد که برخی از آنها به صورت C1 تا C9 شماره‌گذاری شده‌اند. فعال‌سازی و عملکردهای کمپلمان در **شکل ۸-۲** به تصویر کشیده شده است.

پروتئین‌های کمپلمان به صورت غیرفعال در پلاسما حضور دارند و در طول واکنش‌های التهابی فعال می‌شوند و یک آبشار آنزیمی به راه می‌اندازند که قادر است هم‌افزایی عظیمی ایجاد کند. **مرحله حیاتی در فعال‌سازی کمپلمان، پروتئولیز سومین (و فراوان‌ترین) جزء، C3، است. شکست C3 از طریق یکی از سه مسیر زیر امکانپذیر است:**

- مسیر کلاسیک، که با تثبیت C_1 روی آنتی‌بادی (IgM یا IgG) متصل به آنتی‌ژن شروع می‌شود.
- مسیر آلترناتیو (فرعی) که می‌تواند با حضور مولکول‌های سطحی میکروبی (مثل اندوتوکسین یا LPS)، پلی‌ساکاریدهای کمپلکس و سایر مواد در غیاب آنتی‌بادی آغاز شود.
- مسیر لکتین که در آن لکتین‌های پلاسمایی متصل شونده به مانوز، به کربوهیدرات‌های موجود بر روی میکروب‌ها متصل می‌شوند و مستقیماً C_1 را بدون نقش آنتی‌بادی فعال می‌کنند.

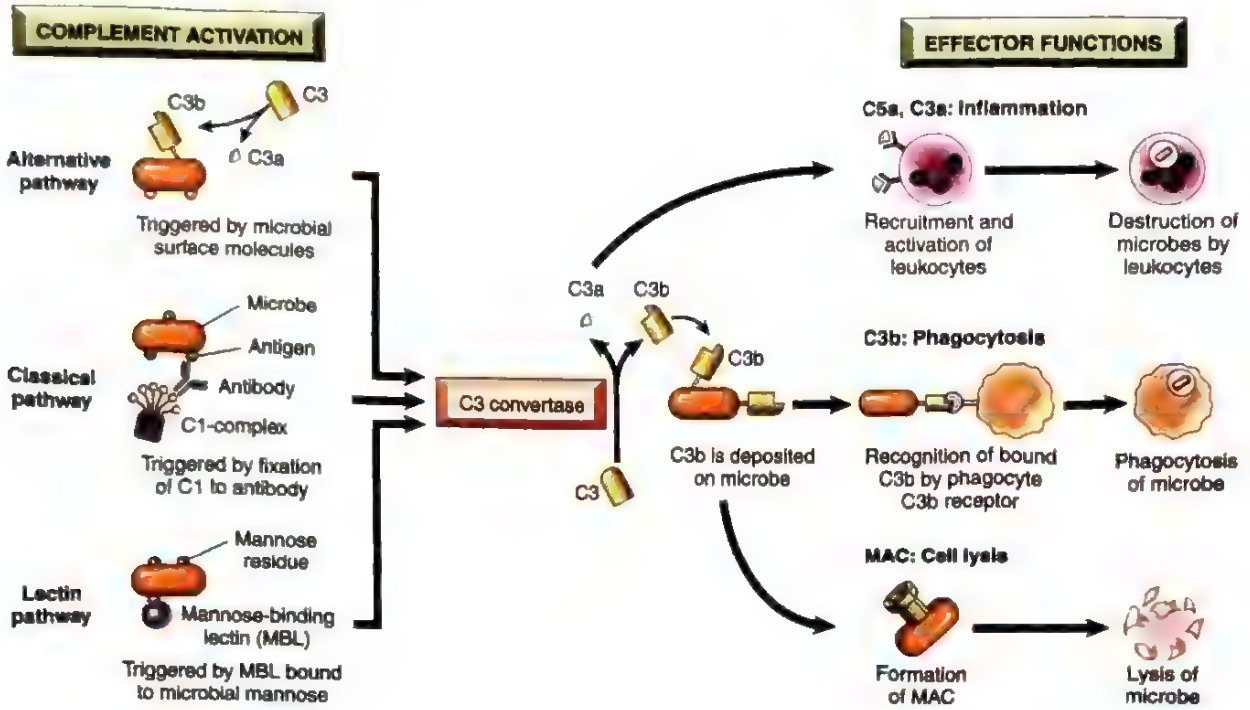
هر سه مسیر فعال‌سازی کمپلمان باعث تشکیل آنزیمی به نام *C3* کانورتاز[1] می‌شوند که C3 را به دو قطعه با عملکرد مجزا به نام‌های C3a و C3b می‌شکنند. C3a آزاد می‌شود و C3b به صورت کووالان به سلول یا مولکول محل فعال‌سازی کمپلمان متصل می‌شود. سپس C3bهای بیشتری به قطعات از قبل ساخته شده متصل می‌شوند تا *C5* کانورتاز را بسازند. این آنزیم، C5 را می‌شکند تا C5a آزاد شده و C5b متصل به سطح سلول باقی بماند. C5b به کمپلمان‌های انتهایی (C6-C9) متصل می‌شود و در نهایت کمپلکس حمله به غشاء[2] تشکیل می‌شود (MAC) که از چندین مولکول C9 ساخته شده است.

سیستم کمپلمان سه عملکرد اصلی دارد (شکل ۸-۲):

- **التهاب.** *C5a* و به میزان کمتر *C4a* و *C3a* هر یک حاصل شکست اجزاء کمپلمان مربوط به خود هستند که باعث تحریک فراخوانی نوتروفیل و سایر گلبول‌های سفید می‌شوند. آنها هم‌چنین آزادسازی هیستامین را از ماست‌سل‌ها تحریک می‌کنند و بنابراین نفوذپذیری عروقی را افزایش داده و سبب اتساع عروقی می‌شوند. آنها آنافیلاتوکسین[3] نامیده می‌شوند زیرا آثاری مشابه واسطه‌های ماست‌سل‌ها دارند که در واکنشی به نام آنافیلاکسی[4] دخیلند (فصل ۵).
- **اپسونیزاسیون و فاگوسیتوز.** C3b و محصول شکست آن iC3b (C3b غیرفعال) هنگامی که روی دیواره سلولی میکروب تثبیت می‌شوند، به عنوان اپسونین عمل می‌کنند و منجر به فاگوسیتوز توسط نوتروفیل‌ها و ماکروفاژهایی می‌گردند که حامل گیرنده‌های سطحی سلول برای این اجزاء کمپلمان هستند.
- **لیز سلول.** تجمع MAC روی سلول‌ها سوراخ‌هایی در غشاء سلولی حفر می‌کند که سلول‌ها را نسبت به خروج آب و یون‌ها نفوذپذیر می‌سازد و منجر به مرگ (لیز) سلول‌ها می‌شود. این عملکرد کمپلمان بیشتر برای کشتن میکروب‌هایی اهمیت دارد که دیواره سلولی نازکی دارند (مثل باکتری نایسریا). بنابراین در موارد کمبودهای ارثی اجزاء انتهایی کمپلمان یا در افرادی که تحت درمان با مهارکننده‌های کمپلمان هستند، در معرض خطر بالای عفونت‌های منتشر با گونه‌های نایسریا (مننگوکوک‌ها و گنوکوک‌ها) می‌باشند.

فعال‌سازی کمپلمان توسط پروتئین‌های تنظیمی مرتبط با سلول یا در گردش به دقت کنترل می‌شود. پروتئین‌های تنظیمی تولید اجزاء فعال کمپلمان را مهار می‌کنند یا اجزاء رسوب کرده بر روی سلول‌ها را برمی‌دارند. این تنظیم کننده‌ها روی سلول‌های طبیعی میزبان بیان می‌شوند و بنابراین از آسیب دیدن بافت‌های سالم در محل فعال شدن کمپلمان جلوگیری می‌کنند. هنگامی که مقادیر زیادی کمپلمان روی سلول‌های میزبان و در بافت‌ها رسوب می‌کند، پروتئین‌های

1- C3 convertase
2- Membrane attack complex
3- Anaphylatoxins
4- Anaphylaxis



شکل ۸-۲. فعال‌شدن و اعمال سیستم کمپلمان. فعال‌شدن کمپلمان از مسیرهای مختلف باعث تجزیه C3 می‌شود. عملکردهای سیستم کمپلمان توسط محصولات تجزیهٔ C3 و سایر پروتئین‌های کمپلمان و کمپلکس حمله به غشاء (MAC) به انجام می‌رسد.

تنظیمی مغلوب می‌شوند. به عنوان مثال این اتفاق در بیماری‌های خودایمنی رخ می‌دهد. در این بیماری‌ها افراد آنتی‌بادی‌های تثبیت کننده کمپلمان را علیه آنتی‌ژن‌های سلولی و بافتی خود فرد می‌سازند (فصل ۵). مهم‌ترین این پروتئین‌های تنظیمی عبارتند از:

- مهارکننده *C1* (*C1 INH*)، فعالیت *C1* - اولین پروتئین در مسیر کلاسیک کمپلمان - را مهار می‌کند. کمبود ارثی این مهارکننده باعث آنژیوادم ارثی می‌شود.
- **فاکتور شتاب دهنده تخریب (DAF)[1] و CD59** دو پروتئینی هستند که به وسیله قلاب گلیکوفسفاتیدیل اینوزیتول (GPI) به غشاء پلاسمایی متصل می‌شوند. DAF مانع از تشکیل C3 کانورتازها می‌شود و CD59 تشکیل MAC را مهار می‌کند. کمبود اکتسابی آنزیمی که قلاب‌های GPI را تولید می‌کند منجر به کمبود این تنظیم کننده‌ها شده، باعث فعال‌سازی بیش از حد کمپلمان و لیز گلبول‌های قرمز (که نسبت به لیز سلول با واسطه کمپلمان حساس هستند) می‌شود. این وقایع بیماری به نام هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه[2] *(PNH)* را ایجاد می‌کنند (فصل ۱۰).
- سایر پروتئین‌های تنظیمی کمپلمان، با فعالیت پروتئولیتیک خود، اجزاء فعال کمپلمان را می‌شکنند. به عنوان مثال فاکتور *H* یک پروتئین پلاسمایی است که باعث غیرفعال‌شدن C3 کانورتاز می‌شود و کمبود آن سبب فعال‌سازی بیش از حد کمپلمان می‌شود. جهش در فاکتور H با یک بیماری کلیوی به نام سندرم همولیتیک اورمیک (فصل ۱۰) و نیز با افزایش نفوذپذیری عروق شبکیه در دژنراسیون ماکولار[3] مرطوب چشم (فصل ۲۱) ارتباط دارد.

سیستم کمپلمان از راه‌های مختلفی در ایجاد بیماری دخیل است. فعال‌سازی کمپلمان توسط آنتی‌بادی‌ها یا کمپلکس‌های آنتی‌ژن- آنتی‌بادی رسوب کرده بر روی سلول‌ها و بافت‌های میزبان یکی از مهم‌ترین مکانیسم‌های آسیب سلول و بافت است (فصل ۵). کمبودهای ارثی پروتئین‌های کمپلمان سبب افزایش استعداد ابتلا به عفونت‌ها شده و همان‌طور که ذکر شد، کمبود پروتئین‌های تنظیمی اختلالات متنوعی را ایجاد می‌کند.

1- Decay accelerating factor
2- Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria
3- Wet macular degeneration

سرانجام از طریق مکانیسم‌های غیرمشخص، بیماری‌هایی با افزایش فعالیت کمپلمان مثل سندرم همولیتیک اورمیک و هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه غالباً با افزایش خطر ترومبوز همراهی دارند. آنتی‌بادی‌هایی که فعالیت کمپلمان را مهار می‌کنند برای درمان تعداد زیادی از این اختلالات توسعه یافته‌اند.

سایر واسطه‌های التهاب

- فاکتور فعال کننده پلاکت[1] (*PAF*) یک واسطه مشتق از فسفولیپید است که ابتدا به عنوان عامل ایجادکننده تجمع پلاکتی شناخته شد. انواع مختلفی از سلول‌ها از جمله خود پلاکت‌ها، بازوفیل‌ها، ماست‌سل‌ها، نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها و سلول‌های اندوتلیال قادرند PAF را بسازند. PAF علاوه بر تجمع پلاکتی می‌تواند باعث انقباض عروقی و تنگی برونش شود و در غلظت‌های پایین اتساع عروقی و افزایش نفوذپذیری وریدی ایجاد می‌کند. با این وجود نقش آن در واکنش التهابی نامشخص است.
- مطالعاتی که بیش از ۵۰ سال پیش صورت گرفته‌اند، نشان داده‌اند که مهار فاکتورهای انعقاد، واکنش التهابی نسبت به برخی میکروب‌ها را کاهش می‌دهد و این عقیده مطرح شده است که انعقاد و التهاب دو فرآیند مرتبط هستند. این نظریه با کشف گیرنده‌های فعال شده با پروتئاز[2] (*PARs*) قوت گرفت. این گیرنده‌ها توسط ترومبین فعال می‌شوند و بر روی پلاکت‌ها و گلبول‌های سفید بیان می‌گردند. ولی روشن‌ترین نقش PAR در فعال‌شدن پلاکت‌ها در طی جریان تشکیل لخته است (فصل ۳). در واقع، تفکیک انعقاد از التهاب امری دشوار است، زیرا عملاً تمام اشکال آسیب بافتی که منجر به تشکیل لخته می‌شوند، التهاب را نیز برمی‌انگیزند و التهاب نیز تغییراتی در سلول‌های اندوتلیال ایجاد می‌کند که احتمال تشکیل غیرطبیعی لخته را زیاد می‌کند (ترومبوز، در فصل ۳ توضیح داده شده است). اینکه محصولات انعقاد به خودی خود، نقش مهمی در برانگیختن التهاب داشته باشند، هنوز به اثبات نرسیده است.
- کینین‌ها[3] پپتیدهای وازواکتیوی هستند که از پروتئین‌های پلاسمایی به نام کینینوژن‌ها[4] و تحت تأثیر عملکرد پروتئازهای خاصی به نام کالیکرین‌ها[5] ساخته می‌شوند. آنزیم کالیکرین یک پیش‌ساز گلیکوپروتئینی پلاسمایی به نام کینینوژن با وزن مولکولی بالا را می‌شکند تا برادی‌کینین[6] را ایجاد کند. **برادی‌کینین نفوذپذیری عروقی را افزایش می‌دهد و سبب انقباض عضله صاف، اتساع عروق خونی و درد در هنگام تزریق پوستی می‌شود.** آثار آن مشابه آثار هیستامین است. آثار برادی‌کینین کوتاه‌مدت است، زیرا سریعاً توسط آنزیمی به نام کینیناز، غیرفعال می‌شود. برادی‌کینین در برخی از اشکال واکنش‌های آلرژیک نظیر آنافیلاکسی به عنوان واسطه عمل می‌کند (فصل ۵).
- نوروپپتیدها توسط اعصاب حسی و انواع گلبول‌های سفید ترشح می‌شوند و ممکن است نقشی در آغاز و تنظیم پاسخ‌های التهابی داشته باشند. این پپتیدهای کوچک که شامل ماده P و نوروکینین A هستند، در سیستم عصبی مرکزی و محیطی ساخته می‌شوند. ماده P عملکردهای بیولوژیک متعددی دارد که عبارتند از انتقال سیگنال‌های درد، و افزایش نفوذپذیری عروقی.

زمانی که آقای توماس لوئیس نقش هیستامین را در التهاب کشف کرد، همین یک واسطه کافی به نظر می‌رسید. اکنون ما در میان آنها غوطه‌وریم. در حالی که احتمالاً از میان این مجموعه بزرگ تنها تعداد اندکی از واسطه‌ها بیشترین اهمیت را در واکنش‌های التهابی حاد در بدن موجود زنده دارند که اینها در جدول ۸-۲ خلاصه شده‌اند. فراوانی این واسطه‌ها و عملکرد هماهنگ آنها این اطمینان را به ما می‌دهد که این پاسخ حفاظتی پایدار، باقی مانده و به راحتی از کار نمی‌افتد.

الگوهای ریخت‌شناسی التهاب حاد

شاه‌علامت‌های ریخت‌شناسی واکنش‌های التهابی حاد عبارتند از اتساع عروق خونی کوچک و تجمع گلبول‌های سفید و مایع در بافت خارج عروقی. اگرچه این ویژگی‌های کلی، مشخصه اکثر واکنش‌های التهابی حاد هستند، ولی براساس شدت واکنش، علت اختصاصی آن و بافت یا محل خاصی که درگیر شده است، معمولاً الگوهای ریخت‌شناسی خاصی به این مشخصات کلی افزوده می‌شوند. اهمیت شناسایی الگوهای ماکروسکوپی و میکروسکوپی التهاب در این است که آنها

1- Platelet-Activating factor
2- Protease-activated receptors
3- Kinins
4- Kininogens
5- Kallikreins
6- Bradykinin

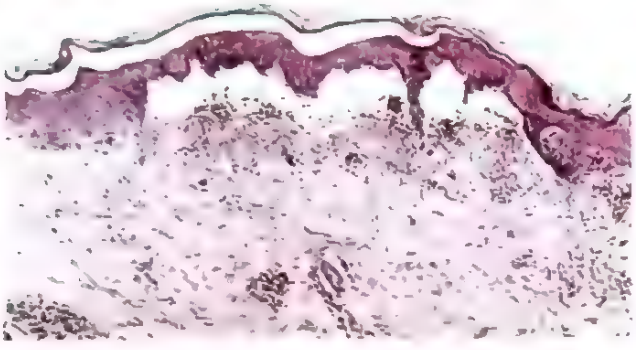
جدول ۸-۲. نقش واسطه‌ها در واکنش‌های التهابی مختلف

واکنش التهابی	واسطه‌های اصلی
اتساع عروقی	هیستامین
افزایش نفوذپذیری عروقی	هیستامین C3a و C5a (با آزادکردن آمین‌های وازواکتیو از ماست‌سل‌ها، سایر سلول‌ها) لکوترین‌های E4، D4، C4
کموتاکسی، فراخوانی و فعال‌سازی گلبول‌های سفید	TNF، IL-1 کموکاین‌ها C5a و C3a لکوترین B_4
تب	TNF, IL-1 پروستاگلاندین‌ها
درد	پروستاگلاندین‌ها برادی‌کینین نوروپپتیدها
آسیب بافتی	آنزیم‌های لیزوزومی گلبول‌های سفید گونه‌های واکنشی اکسیژن

اغلب سرنخ‌های ارزشمندی را درباره علت زمینه‌ای فراهم می‌آورند.

التهاب سروز

التهاب سروز با تجمع مایع مشابه سرم و غنی از پروتئین به داخل حفرات بدن که توسط پریتوئن، پلور یا پریکارد پوشیده شده‌اند و یا فضاهایی که توسط آسیب بافتی ایجاد شده‌اند مشخص می‌گردد. در التهاب سروز، مشخصاً مایع با ارگانیسم‌های مخرب آلوده نشده است و حاوی تعداد زیادی گلبول سفید (که التهاب چرکی ایجاد می‌کنند و بعداً شرح داده می‌شود) نمی‌باشد. در حفرات بدن مایع ممکن است از پلاسما منشأ بگیرد (به دلیل افزایش نفوذپذیری عروقی) و یا حاصل ترشحات سلول‌های مزوتلیال باشد (به دلیل تحریک موضعی). تجمع مایع در حفرات پوشیده از سلول‌های مزوتلیال، افیوژن[1] نامیده می‌شود. تاول‌های پوستی ناشی از سوختگی یا عفونت ویروسی، نشان‌دهنده تجمع مایع سروز در داخل یا بلافاصله زیر اپیدرم آسیب دیده پوست هستند (شکل ۹-۲).



شکل ۹-۲. التهاب سروز. تصویری با بزرگنمایی پایین از مقطع عرضی یک تاول پوستی که اپیدرم از درم توسط تجمع موضعی مایع سروز جدا شده است.

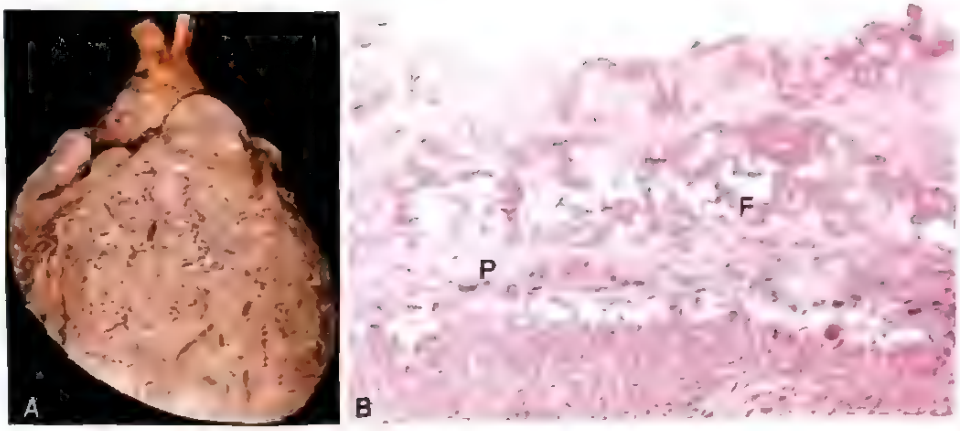
التهاب فیبرینی

اگزودای فیبرینی، با رسوب فیبرین در نتیجه تحریک انعقاد موضعی مشخص می‌شود. اگر میزان افزایش نفوذپذیری عروق زیاد باشد پروتئین‌های دارای وزن مولکولی بالاتر مانند فیبرینوژن در داخل اگزودا، تجمع می‌یابند و اگر تحریک پیش‌انعقاد وجود داشته باشد، فیبرین شکل می‌گیرد. اگزودای فیبرینی مشخصه التهاب در پوشش حفرات بدن از قبیل مننژها، پریکارد (شکل A ۱۰-۲) و پلور است. از نظر بافت‌شناسی فیبرین به صورت یک شبکه ائوزینوفیل متشکل از رشته‌ها و گاهی به صورت یک ماده منعقد شده بی‌شکل مشاهده می‌شود (شکل B ۱۰-۲). اگزودای فیبرینی ممکن است از طریق تخریب فیبرین (فیبرینولیز) حل شود و توسط ماکروفاژها پاکسازی گردد. اگر فیبرین برداشته نشود، ممکن است دچار ارگانیزاسیون شود. فرآیندی که در آن رشد فیبروبلاست‌ها و عروق خونی تحریک شده و منجر به ایجاد اسکار می‌شود و می‌تواند آثار مخربی داشته باشد. برای نمونه، تبدیل اگزودای فیبرینی به بافت اسکار (ارگانیزاسیون) در حفره پریکارد، اگر وسیع باشد باعث انسداد فضای پریکارد و کاردیومیوپاتی محدودکننده می‌شود (فصل ۹).

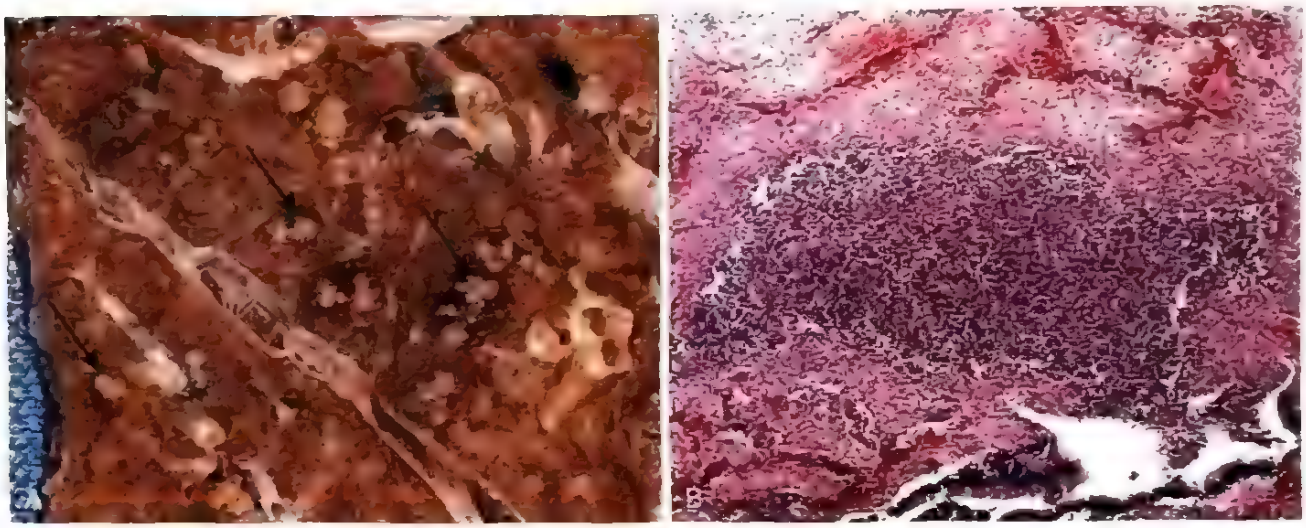
التهاب چرکی[2] (سوپوراتیو)[3]، آبسه

التهاب چرکی با تولید چرک مشخص می‌شود. چرک، اگزودایی است که از نوتروفیل‌ها، بقایای مایع شدهٔ سلول‌های نکروتیک و مایع ادم تشکیل شده است.

1- Effusion
2- Purulent
3- Suppurative



شکل ۱۰-۲ پریکاردیت فیبرینو. (A) رسوب فیبرین روی پریکارد. (B) شبکه‌ای صورتی رنگ از اگزودای فیبرینی (F) سطح پریکارد را می‌پوشاند (P).



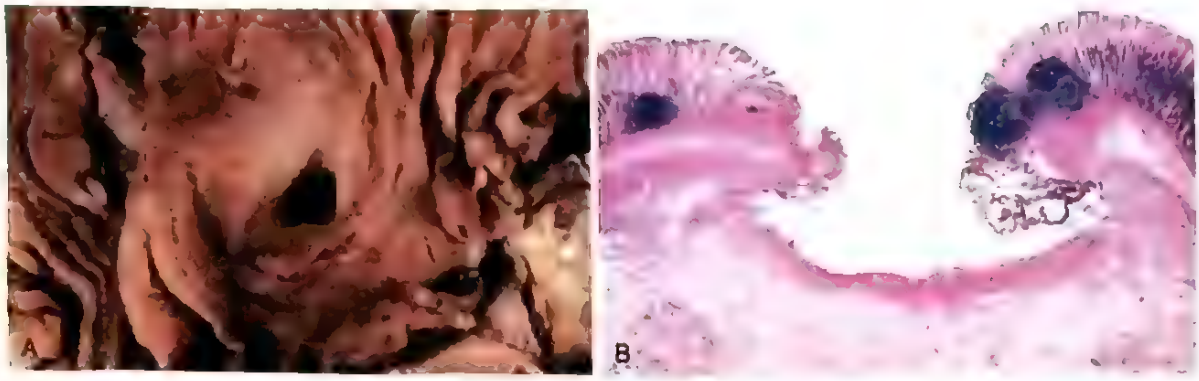
شکل ۱۱-۲. التهاب چرکی. (A) آبسه‌های باکتریایی متعدد *(پیکان‌ها)* در ریه مورد یا در یک برونکوپنومونی. (B) آبسه حاوی نوتروفیل و بقایای سلولی می‌باشد و توسط عروق خونی محتقن احاطه شده است.

شایع‌ترین علت التهاب چرکی (سوپوراتیو) عفونت با باکتری‌هایی (نظیر استافیلوکوک) است که سبب نکروز میعانی بافت می‌شوند. این پاتوژن‌ها، باکتری‌های پیوژن (چرک‌زا) نامیده می‌شوند. یک مثال شایع برای التهاب حاد چرکی، آپاندیسیت حاد است. **آبسه‌ها تجمعاتی موضعی از چرک هستند** که در اثر تشکیل چرک درون یک بافت یا ارگان یا در یک فضای محدود ایجاد می‌شوند. آبسه‌ها ناشی از کاشته‌شدن باکتری‌های چرکزا در داخل یک بافت هستند **(شکل ۱۱-۲)**. آنها یک ناحیه مرکزی دارند که شامل توده‌ای از گلبول‌های سفید و سلول‌های بافتی نکروز شده می‌باشد. اطراف این کانون نکروزه، معمولاً ناحیه‌ای از نوتروفیل‌های زنده مانده قرار دارند و خارج از این ناحیه ممکن است احتقان عروقی و تکثیر پارانشیم و فیبروبلاست‌ها مشاهده شود که مشخصه التهاب مزمن و ترمیم است. با گذشت زمان آبسه ممکن است محصور شود و در نهایت توسط بافت همبند جایگزین گردد.

زخم‌ها[1]

زخم یک نقص یا حفره موضعی در سطح یک عضو یا بافت است که در اثر جداشدگی (ریزش) بافت نکروزهٔ دچار التهاب، ایجاد می‌شود (شکل ۱۲-۲). زخم تنها زمانی ایجاد شود که نکروز بافت و التهاب حاصل از آن در سطح و یا نزدیک به سطح قرار داشته باشد. زخم بیشتر در این نواحی به چشم می‌خورد: مخاط دهان، معده، روده‌ها یا دستگاه ادراری- تناسلی

1- Ulcers



شکل ۱۲-۲. زخم. (A) یک زخم مزمن دئودنوم. (B) تصویری با بزرگ‌نمایی پایین از مقطع عرضی حفره زخم دئودنوم همراه با اگزودای التهابی در قاعده آن.

و هم‌چنین پوست و بافت زیرجلدی اندام‌های تحتانی در افراد دچار اختلال گردش خون که فرد را مستعد ابتلا به نکروز ایسکمیک وسیع می‌کند (مثل بیماران مبتلا به بیماری عروق محیطی). ممکن است هر دو التهاب حاد و مزمن با هم وجود داشته باشد. در طی مرحله حاد، ارتشاح شدید پلی‌موفونوکلئرها و اتساع عروقی در کناره‌های زخم مشاهده می‌شود. با پیشرفت به سمت ازمان، در حاشیه‌ها و قاعده زخم، اسکار تشکیل شده و تجمع سلول‌های التهابی مزمن (لنفوسیت‌ها، ماکروفاژها و پلاسماسل‌ها) رخ می‌دهد.

پیامدهای التهاب حاد

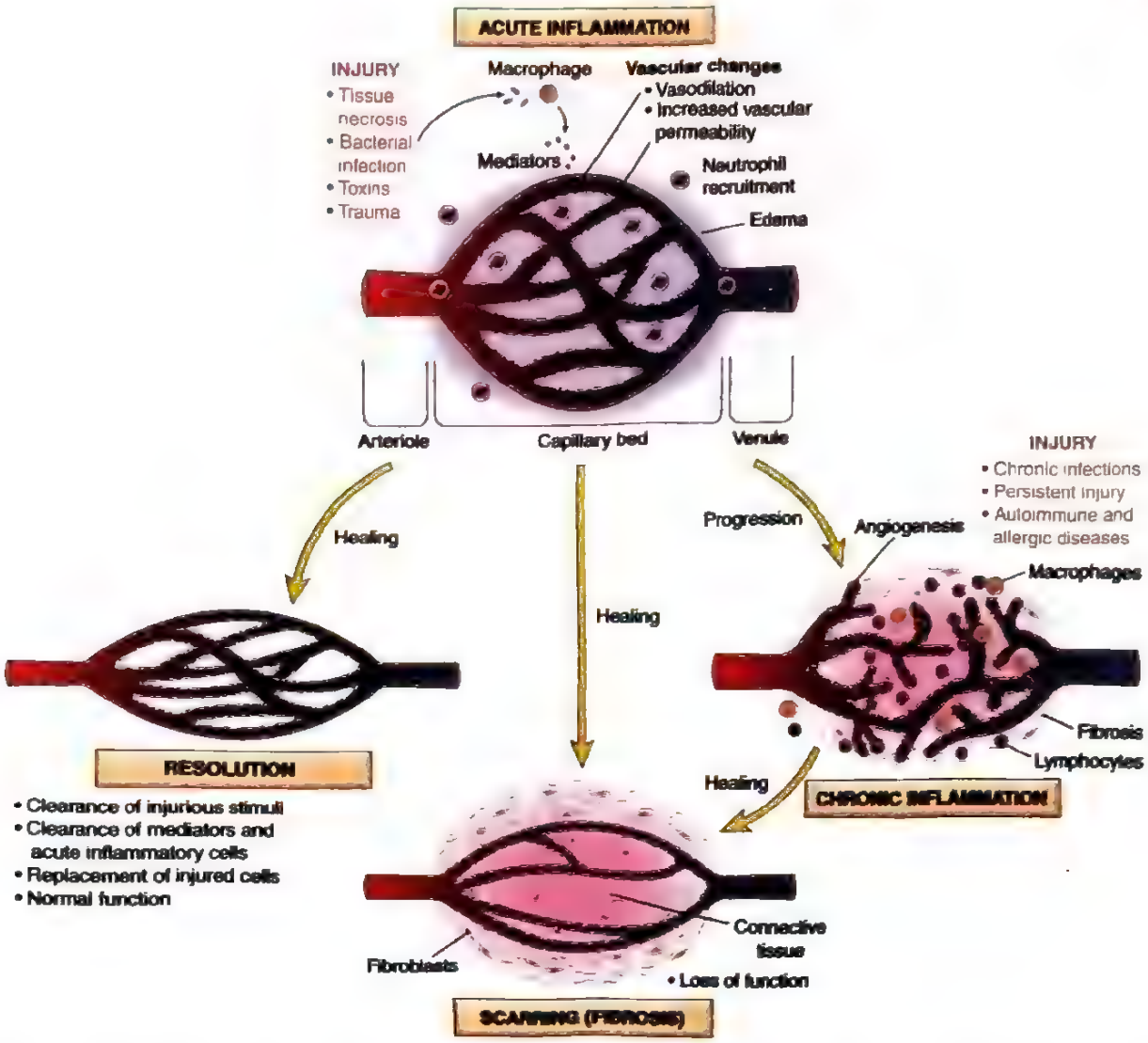
همان‌طور که انتظار می‌رود متغیرهای بسیاری ممکن است روند اصلی التهاب را تغییر دهند که عبارتند از: ماهیت و شدت آسیب، محل و بافت مبتلا و پاسخ‌دهی میزبان. **با این وجود تمام موارد التهاب حاد مشخصاً یکی از سه پیامد زیر را به دنبال دارد (شکل ۱۳-۲):**

- برطرف شدن[1] کامل: در یک دنیای بی‌نقص، تمام واکنش‌های التهابی، پس از اینکه با موفقیت عامل آسیب‌رسان را از بین بردند، باید پایان یابند و محل واکنش حاد به حالت طبیعی باز گردد. این وضعیت «برطرف‌شدن» نامیده می‌شود و در مواردی که آسیب محدود و کوتاه‌مدت است یا تخریب بافتی اندکی وجود دارد و سلول‌های پارانشیمی آسیب دیده قابلیت بازسازی دارند، پیامدی معمول به شمار می‌رود. برطرف شدن عبارت است از حذف بقایای سلولی و میکروب‌ها توسط ماکروفاژها و بازجذب مایع ادم عمدتاً به وسیله لنفاتیک‌ها.
- بهبودی با جایگزینی بافت همبند (تشکیل اسکار یا فیبروز). این روند زمانی رخ می‌دهد که تخریب بافتی قابل ملاحظه‌ای وجود دارد یا آسیب التهابی بافت‌هایی را درگیر کرده است که توانایی بازسازی ندارند و یا هنگامی که اگزودای فیبرینی فراوانی در بافت یا حفرات سروزی (پلور، پریتوئن) تجمع یافته است، به طوری که پاکسازی به حد کافی انجام نمی‌گیرد. در تمام این شرایط، بافت همبند در داخل ناحیه آسیب دیده یا اگزودا رشد می‌کند و آن را به توده‌ای از بافت فیبروزه تبدیل می‌نماید.
- پیشرفت پاسخ به سمت التهاب مزمن (بعداً بحث می‌شود). تبدیل وضعیت حاد به مزمن زمانی رخ می‌دهد که پاسخ التهابی حاد نتواند برطرف شود، که علت آن پایداری عامل آسیب‌رسان و یا برخی از تداخلات در روند طبیعی بهبودی می‌باشد.

التهاب مزمن

التهاب مزمن پاسخی طول کشیده (هفته‌ها یا ماه‌ها) است که در آن التهاب، آسیب بافتی و تلاش برای ترمیم به طور همزمان و با نسبت‌های متفاوت وجود دارند. همان‌طور که ذکر شد التهاب مزمن ممکن است به دنبال التهاب حاد ایجاد شود و یا اینکه به صورت موذیانه‌ای شروع شده و روندی آرام و گاه پیش‌رونده را طی می‌کند بدون اینکه هیچ نشانه‌ای از واکنش حاد پیش از آن وجود داشته باشد. التهاب مزمن ممکن است آسیب بافتی قابل توجه و اسکار همراه با ارتشاح التهابی نسبتاً کم ایجاد کنند. مانند آنچه در سیروز کبدی دیده می‌شود.

1- resolution



شکل ۱۳-۲. پیامدهای التهاب حاد. برطرف‌شدن، التهاب مزمن یا بهبود همراه با فیبروز (که اغلب نتیجه التهاب مزمن است). اجزاء واکنش‌های مختلف و پیامدهای عملکردی آنها نشان داده شده‌اند.

علل التهاب مزمن

التهاب مزمن در این شرایط ایجاد می‌شود:

- عفونت‌های پایدار توسط میکروارگانیسم‌هایی که ریشه‌کنی آنها مشکل است، از قبیل مایکوباکتریوم‌ها و برخی از ویروس‌ها، قارچ‌ها و انگل‌ها. در برخی موارد، التهاب حاد کاملاً برطرف نشده به التهاب مزمن تبدیل می‌گردد. مثلاً یک عفونت حاد باکتریایی در ریه به سمت یک آبسه مزمن ریوی پیشرفت می‌کند.
- بیماری‌های ازدیاد حساسیت[1]. التهاب مزمن نقش مهمی در گروهی از بیماری‌ها دارد که علت آنها فعال شدن بیش از حد و نامتناسب سیستم ایمنی است (فصل ۵). در بیماری‌های خودایمنی، آنتی‌ژن‌های خودی یک واکنش ایمنی پایدار را علیه خود تحریک می‌کنند که منجر به التهاب مزمن و آسیب بافتی می‌شود. آرتریت روماتوئید و مولتیپل اسکلروزیس مثال‌هایی از چنین بیماری‌هایی هستند. در بیماری‌های آلرژیک، التهاب مزمن ناشی از پاسخ‌های ایمنی بیش از حد در مقابل مواد محیطی معمول است، نظیر آنچه که در آسم برونشیال دیده می‌شود. ممکن است این بیماری‌ها مخلوطی از الگوهای ریخت‌شناسی التهاب حاد و مزمن را نشان دهند که علت آن حملات مکرر التهاب است که مشخصه این

1- Hypersensitivity diseases

بیماری‌ها می‌باشد. ممکن است در مراحل انتهایی فیبروز غالب شود.

- تماس طولانی مدت با عوامل بالقوه سمی برون‌زاد یا درون‌زاد. ذرات سیلیکا مثالی از عوامل برون‌زاد هستند. آنها مواد معدنی غیرقابل تجزیه‌ای هستند که وقتی برای مدت طولانی تنفس شوند باعث ایجاد یک بیماری التهابی ریوی به نام سیلیکوزیس[1] می‌گردند (فصل ۱۱). آترواسکلروزیس (فصل ۹) یک فرآیند التهابی مزمن است که دیواره شریان‌ها را مبتلا می‌کند و به نظر می‌رسد حداقل تا حدی، ناشی از تولید بیش از حد و رسوب بافتی کلسترول و سایر چربی‌های درون‌زاد باشد.
- برخی از اشکال التهاب مزمن ممکن است در پاتوژنز بیماری‌هایی دخیل باشند که در گذشته به عنوان اختلالات التهابی شناخته نمی‌شدند. این بیماری‌ها عبارتند از بیماری‌های نورودژنراتیو نظیر بیماری آلزایمر، سندرم متابولیک و دیابت نوع ۲. نقش التهاب در این بیماری‌ها در فصول مربوطه مورد بحث قرار گرفته است.

ویژگی‌های ریخت‌شناسی

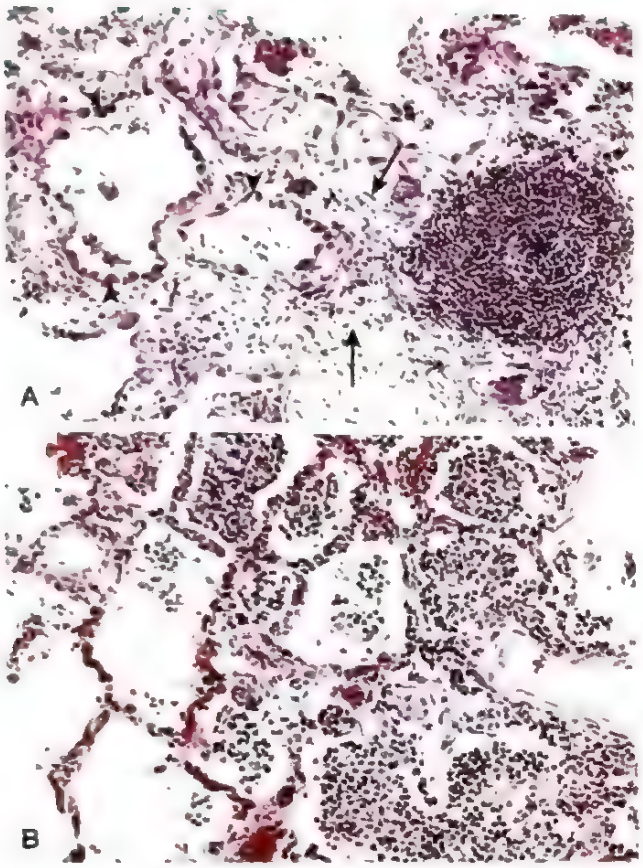
برخلاف التهاب حاد که با تغییرات عروقی، ادم و ارتشاح غالباً نوتروفیلی تظاهر می‌کند، التهاب مزمن دارای مشخصات زیر است:

- ارتشاح سلول‌های تک‌هسته‌ای که شامل ماکروفاژها، لنفوسیت‌ها و پلاسماسل‌ها هستند (شکل ۱۴-۲).
- تخریب بافتی که با تداوم حضور عامل آسیب‌رسان و یا توسط سلول‌های التهابی ایجاد می‌شود.
- تلاش برای ترمیم به صورت جایگزینی بافت آسیب دیده با بافت همبند که در اثر آنژیوژنز (تکثیر عروق خونی کوچک) و به ویژه فیبروز ایجاد می‌شود و در تشکیل اسکار نقش دارند.

از آنجا که آنژیوژنز و فیبروز اجزاء دخیل در ترمیم هستند لذا بعداً در مبحث ترمیم بافت مورد بحث قرار می‌گیرند.

سلول‌ها و واسطه‌های التهاب مزمن

مجموعه ارتشاح گلبول‌های سفید، آسیب بافتی و فیبروز مشخصات التهاب مزمن هستند که حاصل فعالیت موضعی انواعی از سلول‌ها و تولید واسطه‌های مختلف می‌باشند.

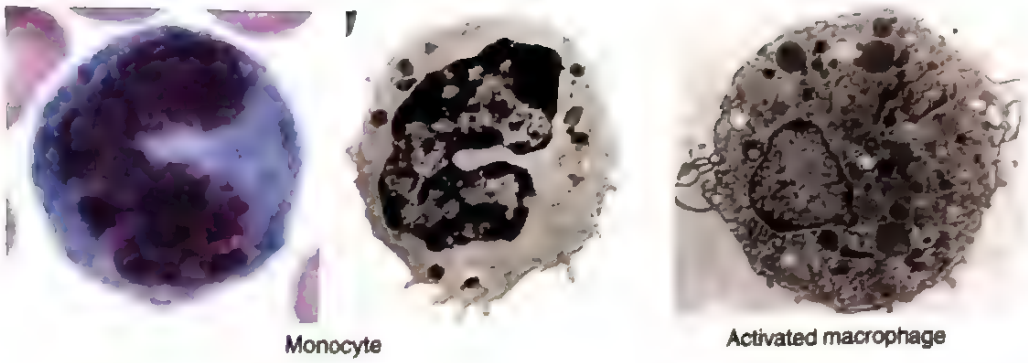


شکل ۱۴-۲. التهاب مزمن. (A) التهاب مزمن در ریه، هر سه نمای بافت‌شناسی شاخص آن را نشان می‌دهد: (۱) تجمع سلول‌های التهابی مزمن (*)، (۲) تخریب پارانشیم (آلوئول‌های طبیعی با فضاهای پوشیده شده از اپی‌تلیوم مکعبی جایگزین شده‌اند، *سر پیکان‌ها*)؛ و (۳) جایگزینی به وسیلهٔ بافت همبند (فیبروز، *پیکان‌ها*). (B) در مقابل، در التهاب حاد ریه (برونکوپنومونی حاد)، نوتروفیل‌ها فضای آلوئولی را پر کرده و عروق خونی محتقن هستند.

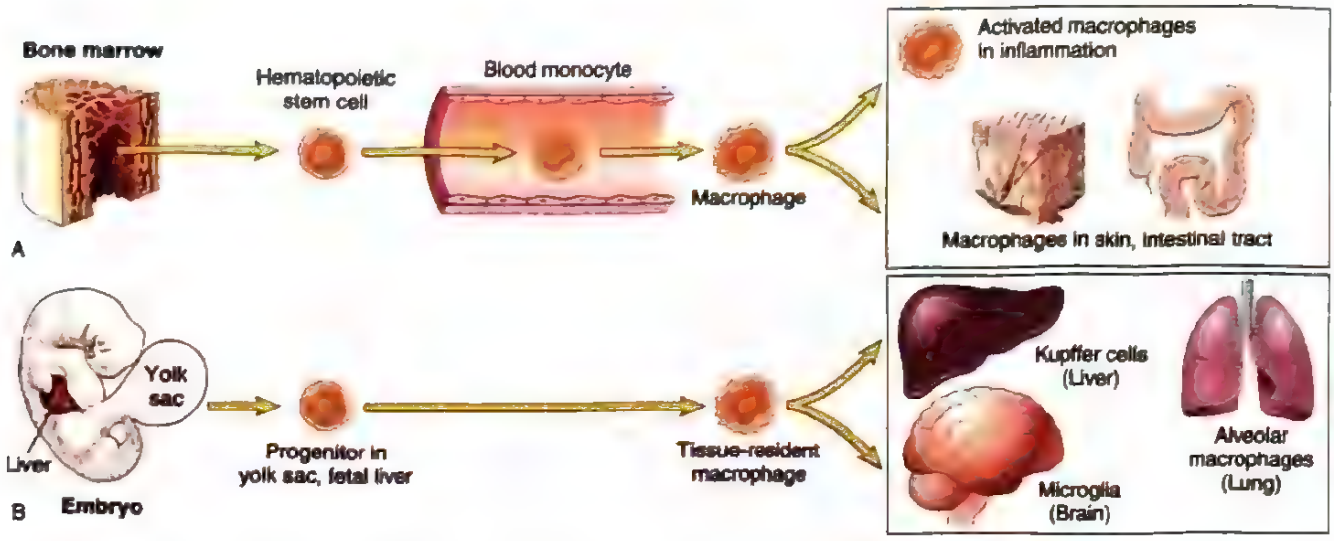
نقش ماکروفاژها

در اکثر واکنش‌های التهابی مزمن، ماکروفاژها سلول‌های غالب هستند. آنها با ترشح سیتوکاین‌ها و فاکتورهای رشدی که روی سلول‌های مختلف اثر می‌کنند، با از بین‌بردن مهاجمان بیگانه و بافت‌ها و با فعال‌سازی سایر سلول‌ها به ویژه لنفوسیت‌های T در این واکنش‌ها دخیلند. ماکروفاژها فاگوسیت‌هایی حرفه‌ای هستند که عملکرد اولیه آنها بلع و تخریب مواد ذره‌ای، میکروب‌ها و سلول‌های مرده می‌باشد، اما هم‌چنان که به زودی می‌بینیم، آنها نقش‌های دیگری نیز در دفاع میزبان، التهاب و ترمیم بر عهده دارند.

1- Silicosis



شکل ۱۵-۲. ریخت‌شناسی یک منوسیت و ماکروفاژ فعال شده.



شکل ۱۶-۲. بلوغ فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای. (A) در حین واکنش‌های التهابی اغلب ماکروفاژهای بافتی از پیش‌سازهای خون‌ساز منشأ می‌گیرند. (B) برخی از ماکروفاژهای مقیم بافتی با عمر طولانی از پیش‌سازهای رویانی منشأ می‌گیرند که در اوایل تکامل در بافت‌ها استقرار می‌یابند.

در حالت طبیعی ماکروفاژها به صورت گسترده‌ای در اغلب بافت‌های همبندی پراکنده شده‌اند. سلول‌های در گردش خون این ردهٔ سلولی مونوسیت نام دارند. به علاوه، این سلول‌ها در مکان‌های خاصی در اعضایی مثل کبد (که در آنجا سلول‌های کوپفر نامیده می‌شوند)، طحال و گره‌های لنفاوی (هیستیوسیت‌های سینوسی)، دستگاه عصبی مرکزی (سلول‌های میکروگلیال) و ریه‌ها (ماکروفاژهای آلوئولی) یافت می‌شوند. مجموع این سلول‌ها سیستم فاگوسیت تک‌هسته‌ای[1] را تشکیل می‌دهند. قطر منوسیت‌های خون، ۱۵-۱۰ میکرون می‌باشد و دارای هسته‌هایی لوبیایی شکل و سیتوپلاسم گرانولر ظریف هستند (شکل ۱۵-۲). ماکروفاژهای بافتی، سیتوپلاسم فراوان و واکوئل‌های فاگوسیتیک دارند، که با مواد بلعیده شده، لیزوزوم‌ها و سایر ارگانل‌ها پر می‌شوند.

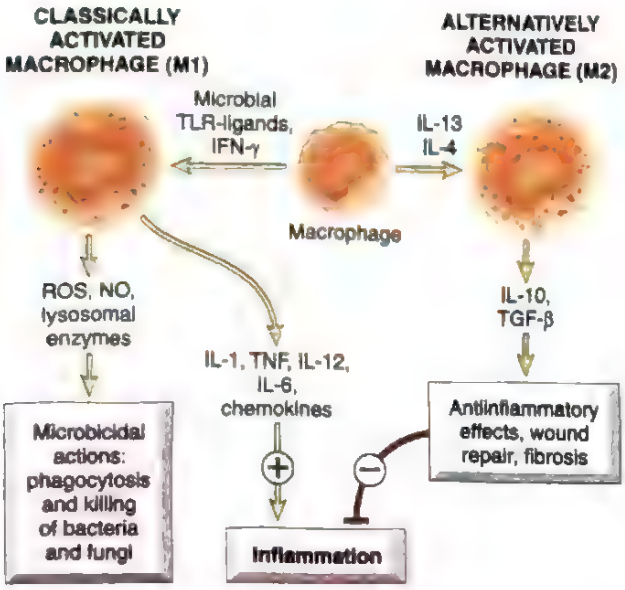
ماکروفاژها سلول‌های بافتی هستند که از سلول‌های بنیادی خون‌ساز در مغز استخوان و نیز از پیش‌سازهای کیسه زرده رویانی و کبد جنینی در ابتدای تکامل منشأ می‌گیرند (شکل ۱۶-۲). در واکنش‌های التهابی، پیش‌سازهای موجود در مغز استخوان، مونوسیت‌ها را می‌سازند. آنها وارد خون می‌شوند، به بافت‌های مختلف مهاجرت کرده و به صورت ماکروفاژها تمایز می‌یابند. ورود مونوسیت‌های خونی به داخل بافت‌ها توسط همان عوامل دخیل در مهاجرت نوتروفیل‌ها از قبیل مولکول‌های چسبندگی و کموکاین‌ها تنظیم می‌شود. به خاطر اینکه نیمه عمر ماکروفاژهای بافتی نسبت به سایر گلبول‌های سفید بیشتر است، ماکروفاژها، جمعیت سلولی غالب را در عرض ۴۸ ساعت پس از بروز واکنش التهابی تشکیل

1- Mononuclear phagocyte system

می‌دهند. ماکروفاژهای مقیم بافت (نظیر میکروگلی‌ها، سلول‌های کوپفر) از کیسه زرده یا کبد جنینی در ابتدای دوره رویانی منشأ می‌گیرند و در بافت‌ها منتشر می‌شوند، به مدت طولانی باقی می‌مانند و اغلب با تکثیر سلول‌های مقیم، تعداد خود را افزایش می‌دهند.

دو مسیر عمده برای فعال‌سازی ماکروفاژ وجود دارد که مسیر کلاسیک و مسیر آلترناتیو نامیده می‌شوند (شکل ۱۷-۲). هر ماکروفاژ یکی از این دو مسیر را براساس ماهیت سیگنال‌های فعال کننده برمی‌گزیند.

- **فعال‌سازی ماکروفاژ از مسیر کلاسیک:** ممکن است توسط محصولات میکروبی نظیر اندوتوکسین القاء شود. اندوتوکسین، TLRها و سایر حسگرها را درگیر می‌کند. همچنین این فعال‌سازی ممکن است توسط سیگنال‌هایی با منشأ سلول‌های T به ویژه سیتوکاین IFN-γ در پاسخ‌های ایمنی روی دهد. ماکروفاژهایی که از مسیر کلاسیک فعال شده‌اند (M1 نیز نامیده می‌شوند) NO و ROS تولید می‌کنند و آنزیم‌های لیزوزومی را افزایش می‌دهند که همه این تغییرات توان آنها را در کشتن ارگانیسم‌های بلع شده بالا می‌برد و سیتوکاین‌هایی ترشح می‌کنند که التهاب را برمی‌انگیزند. این ماکروفاژها در ریشه‌کنی عفونت‌ها و بسیاری از واکنش‌های التهابی حائز اهمیت هستند. هم‌چنان که در ابتدا در مورد التهاب حاد و فعال‌شدن گلبول‌های سفید بحث شد، ماکروفاژهای فعال شده می‌توانند به بافت‌های نرمال آسیب برسانند.
- **فعال‌سازی ماکروفاژ از مسیر آلترناتیو،** توسط سیتوکاین‌هایی به جز IFN-γ، نظیر IL-4 و IL-13 انجام می‌گیرد که توسط لنفوسیت‌های T و سایر سلول‌ها ساخته می‌شوند. ماکروفاژهایی که از مسیر آلترناتیو فعال می‌شوند (M_2 نیز نامیده می‌شوند)، در میکروب‌کشی فعال نیستند. در عوض عملکرد اصلی ماکروفاژهایی که از مسیر آلترناتیو فعال شده‌اند (M2)، ترمیم بافت است. آنها فاکتورهای رشدی را ترشح می‌کنند که آنژیوژنز را پیش می‌برند، فیبروبلاست‌ها را فعال می‌کنند و تولید کلاژن را تحریک می‌نمایند و هم‌چنین التهاب را مهار می‌کنند. به نظر می‌رسد که در پاسخ به اغلب محرک‌های آسیب‌رسان اولین مسیر فعال‌سازی، مسیر کلاسیک باشد که برای از بین بردن عوامل آسیب‌زا طراحی شده است. پس از آن مسیر آلترناتیو فعال می‌شود که التهاب را خاتمه می‌دهد و ترمیم بافت را آغاز می‌کند. با این وجود، چنین توالی مشخصی در اکثر واکنش‌های التهابی به اثبات نرسیده است. به علاوه، اگرچه فرضیه ماکروفاژهای M1 و M2 بستر مفیدی برای فهم گوناگونی ماکروفاژها فراهم می‌کند، در واقع بسیاری از زیرگروه‌های دیگر نیز توصیف شده‌اند که خصوصیات بینابین فنوتیپ‌های M1 و M2 دارند.



شکل ۱۷-۲. مسیرهای کلاسیک و آلترناتیو فعال‌سازی ماکروفاژ. محرک‌های مختلفی ماکروفاژهای بافتی را فعال می‌کنند تا جمعیت‌هایی با عملکردهای مجزا ایجاد کنند. ماکروفاژهایی که از مسیر کلاسیک فعال شده‌اند (M1) توسط محصولات میکروبی و سیتوکاین‌ها به ویژه IFN-γ القا می‌گردند. آنها میکروب‌ها و بافت‌های مرده را فاگوسیتوز می‌کنند و از بین می‌برند و می‌توانند واکنش‌های التهابی را تقویت کنند. ماکروفاژهایی که از مسیر آلترناتیو فعال شده‌اند (M2) توسط سیتوکاین‌های دیگری القا می‌شوند و در ترمیم بافت و پایان دادن به التهاب حائز اهمیت هستند.

محصولات ماکروفاژهای فعال شده، عوامل آسیب‌رسان نظیر میکروب‌ها را نابود می‌کنند و فرآیند ترمیم را آغاز می‌نمایند. البته آنها مسئول بخش عمده آسیب بافتی در جریان التهاب مزمن نیز می‌باشند. عملکردهای متعدد ماکروفاژها در ایجاد و پایدار ماندن التهاب مزمن و آسیب بافتی همراه با آن نقش اساسی دارند. این موارد عبارتند از:

- بلعیدن و حذف میکروب‌ها و بقایای بافت‌های مرده.

- ماکروفاژها واسطه‌های التهابی نظیر سیتوکاین‌ها (TNF، IL-1، کموکاین‌ها و سایر مواد) و نیز ایکوزانوئیدها را ترشح می‌کنند. بنابراین، ماکروفاژها در آغاز و ادامه واکنش‌های التهابی نقش محوری دارند.
- آغازکننده فرآیند ترمیم بافت، تشکیل اسکار و فیبروز (بعداً بحث می‌شود).
- ماکروفاژها آنتی‌ژن‌ها را به لنفوسیت‌های T عرضه می‌کنند و به سیگنال‌های ارسال شده از سلول‌های T پاسخ می‌دهند. به این ترتیب یک حلقه فیدبک ایجاد می‌شود که برای دفاع در مقابل بسیاری از میکروب‌ها توسط پاسخ‌های ایمنی با واسطه سلول ضروری است. این تعاملات به تفصیل در مبحث «نقش لنفوسیت‌ها در التهاب مزمن» در قسمت بعدی و با جزئیات بیشتر در فصل ۵ در مبحث «ایمنی با واسطه سلول» خواهد آمد.

در برخی از موارد، چنانچه عامل محرک از میان برود، ماکروفاژها در نهایت ناپدید می‌شوند (یا می‌میرند و یا از طریق لنفاتیک‌ها به گره‌های لنفی راه پیدا می‌کنند). در سایر موارد، در اثر فراخوانی مداوم ماکروفاژها از گردش خون و تکثیر موضعی آنها در محل التهاب، تجمع ماکروفاژها پایدار باقی می‌ماند.

نقش لنفوسیت‌ها

میکروب‌ها و سایر آنتی‌ژن‌های محیطی لنفوسیت‌های T و B را فعال می‌کنند و آنها نیز التهاب مزمن را تشدید کرده و ادامه می‌دهند. اگرچه عملکرد اصلی این لنفوسیت‌ها، واسطه‌گری ایمنی تطابقی است که دفاع علیه پاتوژن‌های عفونی را بر عهده دارد (فصل ۵)، این سلول‌ها اغلب در التهاب مزمن نیز حضور دارند و هنگامی که این سلول‌ها فعال می‌شوند التهاب به سمت پایدارشدن و شدت یافتن پیش می‌رود. برخی از قوی‌ترین واکنش‌های التهابی مزمن، نظیر التهاب گرانولومی (که بعداً توضیح داده می‌شود) به واکنش‌های بین لنفوسیت‌ها و ماکروفاژها وابسته‌اند. ممکن است لنفوسیت‌ها در التهاب مزمن ناشی از بیماری‌های خودایمنی و ازدیاد حساسیتی، جمعیت غالب سلولی را تشکیل دهند.

از آنجا که لنفوسیت‌های CD4+T قادر به ترشح سیتوکاین‌ها هستند، التهاب را پیش می‌برند و ماهیت واکنش التهابی را تحت تأثیر قرار می‌دهند. سه زیرگروه در سلول‌های CD4+ T وجود دارد که سیتوکاین‌های مختلفی را ترشح می‌کنند و انواع مختلفی از التهاب را برمی‌انگیزند.

- سلول‌های Th1، سیتوکاین IFN-γ را می‌سازند که ماکروفاژها را از مسیر کلاسیک فعال می‌کنند.
- سلول‌های Th2، IL-4، IL-5 و IL-13 را ترشح می‌کنند که ائوزینوفیل‌ها را فراخوانده و فعال می‌نمایند و مسئول فعال‌سازی ماکروفاژها از مسیر آلترناتیو هستند.
- سلول‌های Th17، IL-17 و سیتوکاین‌های دیگری را تولید می‌کنند که باعث ترشح کموکاین‌ها شده و در نتیجه نوتروفیل‌ها را به محل واکنش فرا می‌خوانند.

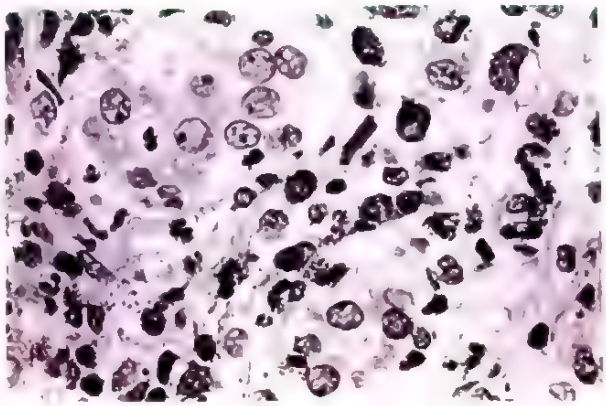
سلول‌های Th1 و Th17 هر دو در دفاع علیه بسیاری از انواع باکتری‌ها و ویروس‌ها و نیز در التهاب مزمن در بیماری‌های خودایمنی نقش دارند (مثل آرتریت روماتوئید، پسوریازیس و بیماری التهابی روده). سلول‌های Th2 در دفاع علیه انگل‌های کرمی و واکنش‌های آلرژیک حائز اهمیت هستند. این زیرگروه‌های سلول‌های T و عملکرد آنها در فصل ۵ به تفصیل مورد بحث قرار می‌گیرد.

لنفوسیت‌ها و ماکروفاژها ارتباط متقابلی با هم دارند و این تعامل، نقش مهمی در پیشبرد التهاب مزمن بازی می‌کند. ماکروفاژها، آنتی‌ژن‌ها را به سلول‌های T عرضه می‌کنند، مولکول‌های غشایی (که محرک‌های کمکی[1] نامیده می‌شوند) را بروز می‌دهند، و سیتوکاین‌هایی (IL-12 و غیره) را تولید می‌کنند که باعث تحریک پاسخ‌های سلول T می‌گردد (فصل ۵). لنفوسیت‌های T فعال شده، به نوبه خود سیتوکاین‌هایی تولید می‌کنند که ماکروفاژها را فرامی‌خوانند و فعال می‌کنند و بنابراین باعث تقویت عرضه آنتی‌ژن و ترشح سیتوکاین‌های بیشتر می‌شوند. نتیجهٔ این امر یک چرخهٔ واکنش‌های سلولی است که باعث تقویت و تداوم التهاب مزمن می‌گردد.

لنفوسیت‌های B فعال شده و پلاسماسل‌های تولید کننده آنتی‌بادی اغلب در محل التهاب مزمن حضور دارند. آنتی‌بادی‌ها ممکن است برای آنتی‌ژن‌های پایدار بیگانه یا خودی موجود در محل التهاب یا برای اجزاء تغییر یافته بافت، اختصاصی باشند. با این وجود، اختصاصیت و حتی اهمیت حضور آنتی‌بادی‌ها در اغلب اختلالات التهابی مزمن، مشخص نیست.

در بعضی از واکنش‌های التهابی مزمن، تجمع لنفوسیت‌ها، سلول‌های ارائه‌کنندهٔ آنتی‌ژن، و پلاسماسل‌ها در کنار یکدیگر

1- Costimulators



شکل ۱۸-۲. کانونی از التهاب حاوی ائوزینوفیل‌های فراوان.

ساختارهای لنفاوی را تشکیل می‌دهد که مشابه فولیکول‌های موجود در گره‌های لنفاوی می‌باشد. این ساختارها ارگان‌های لنفاوی ثالثیه نامیده می‌شوند. این شکل از ارگانوژنز لنفاوی اغلب در سینوویوم بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید طول کشیده، تیروئید بیماران مبتلا به تیروئیدیت هاشیموتو و در ریز محیط برخی سرطان‌ها دیده می‌شود. اهمیت عملکردی این ساختارها هنوز مشخص نشده است.

سایر سلول‌ها در التهاب مزمن

انواع دیگری از سلول‌ها ممکن است در التهاب مزمن ناشی از محرک‌های خاص، غلبه داشته باشند.

- ائوزینوفیل‌ها در واکنش‌های ایمنی با واسطه IgE و در عفونت‌های انگلی فراوانند (**شکل ۱۸-۲**). فراخوانی آنها به وسیلهٔ مولکول‌های چسبندگی شبیه مولکول‌هایی که توسط نوتروفیل‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند و نیز توسط کموکاین‌های اختصاصی (مثل ائوتاکسین) حاصل از گلبول‌های سفید و سلول‌های اپی‌تلیال صورت می‌گیرد. ائوزینوفیل‌ها گرانول‌هایی دارند که حاوی پروتئین بازی[1] اصلی می‌باشند. این پروتئین شدیداً کاتیونی بوده و برای انگل‌ها سمی است و البته به سلول‌های اپی‌تلیال میزبان نیز آسیب می‌رساند. به همین دلیل است که ائوزینوفیل‌ها در کنترل عفونت‌های انگلی مؤثرند و به علاوه در ایجاد آسیب بافتی در واکنش‌های ایمنی نظیر آلرژی‌ها نیز نقش دارند (فصل ۵).
- اگرچه **نوتروفیل‌ها**، مشخصه التهاب حاد هستند، در بسیاری از اشکال التهاب مزمن نیز تعداد زیادی نوتروفیل دیده می‌شود که ناشی از پایداری میکروب‌ها و یا حضور سیتوکاین‌ها و سایر واسطه‌هایی است که از ماکروفاژها و لنفوسیت‌های T فعال ترشح می‌شوند. در عفونت باکتریایی مزمن استخوان (استئومیلیت)، اگزودای نوتروفیلی می‌تواند برای ماه‌ها پایدار باقی بماند (فصل ۱۹). همچنین نوتروفیل‌ها در آسیب مزمن ریه‌ها ناشی از سیگارکشیدن و سایر عوامل تحریک کننده نقش دارند (فصل ۱۱).

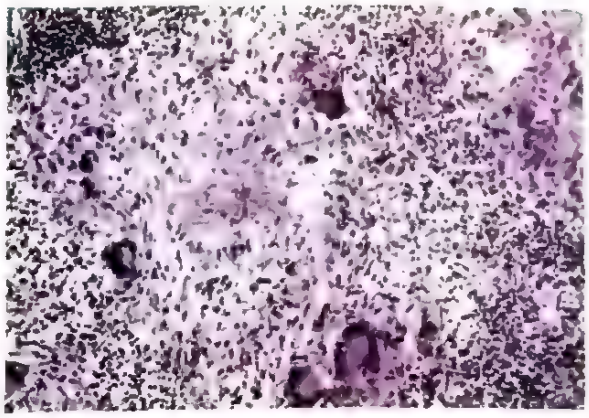
التهاب گرانولومی

التهاب گرانولومی شکلی از التهاب مزمن است که با تجمعات ماکروفاژهای فعال، اغلب به همراه لنفوسیت‌های T و گاه با نکروز مرکزی مشخص می‌گردد. نام گرانولوم، به علت نمای گرانولر این ندول‌های التهابی در ماکروسکوپی می‌آید. تشکیل گرانولوم، معمولاً تلاش سلولی برای محدود کردن یک عامل آسیب‌رسان مثل میکروب‌های مقاوم است که از بین بردن آن مشکل می‌باشد و باعث می‌شود پاسخ‌های ایمنی وابسته به سلول‌های T را قویاً القا کند. هم‌چنین التهاب گرانولومی در پاسخ به مواد خارجی غیرقابل هضم، در غیاب واکنش‌های ایمنی وابسته به سلول‌های T ایجاد می‌شود. این مواد خارجی ایمونوژنیک نیستند ولی به دلیل اندازهٔ بزرگ، ماکروفاژها، آنها را فاگوسیتوز نمی‌کنند و منجر به فعال‌شدن مداوم سلول‌ها می‌شوند. گرانولوم‌های جسم خارجی مشخصاً در اطراف موادی نظیر تالک (همراه با سوءمصرف مواد داخل وریدی) (فصل ۷)، نخ بخیه و سایر الیاف تشکیل می‌شوند. معمولاً مواد خارجی در مرکز گرانولوم در میکروسکوپی قابل تشخیص هستند به ویژه اگر با نورپلاریزه مشاهده شوند که ممکن است در این حالت انکسار نور ایجاد کنند.

ریخت‌شناسی

در نمونه‌های بافتی با رنگ‌آمیزی معمول H&E (شکل ۱۹-۲) ماکروفاژهای فعال در گرانولوم‌ها، دارای سیتوپلاسم صورتی رنگ و گرانولار با حدود سلولی نامشخص هستند، که **سلول‌های اپی‌تلیوئید** نامیده می‌شوند. زیرا شبیه سلول‌های اپی‌تلیال هستند. حلقه‌ای از لنفوسیت‌ها، تجمعات ماکروفاژهای اپی‌تلیوئید را احاطه می‌کنند. گرانولوم‌های قدیمی‌تر ممکن است با حاشیه‌ای از فیبروبلاست‌ها و بافت همبند محصور شوند. اغلب، ولی نه همیشه، سلول‌های

1- Major basic protein



شکل ۱۹-۲. التهاب گرانولومی. گرانولوم سلی نمادین که یک ناحیه نکروزه در مرکز دارد و توسط تعداد زیادی از سلول‌های چند هسته‌ای غول‌آسا (زانت)، سلول‌های اپی‌تلیوئید و لنفوسیت‌ها احاطه شده است.

غول‌آسای چند هسته‌ای به قطر ۴۰ تا ۵۰ میکرومتر در گرانولوم‌ها یافت می‌شوند (که سلول‌های غول‌آسای لانگهانس[1] نام دارند). آنها از سیتوپلاسم فراوان به دنبال به هم پیوستن تعداد زیادی ماکروفاژ فعال ایجاد می‌شوند. درون گرانولوم‌های مرتبط با ارگانیسم‌های عفونی خاص (که مثال کلاسیک آن مایکوباکتریوم توبرکولوزیس است) ترکیب هایپوکسی و آسیب وابسته به رادیکال‌های آزاد باعث ایجاد نکروز مرکزی می‌شود. این ناحیه نکروزه در بررسی ظاهری، نمایی گرانولار و پنیری شکل دارد و به همین علت **نکروز کازئوز**[2] (پنیری) نامیده می‌شود. در بررسی میکروسکوپی، این مواد نکروتیک به صورت بقایای گرانولار فاقد ساختار، بی‌شکل، و ائوزینوفیل مشاهده می‌شوند. گرانولوم‌های همراه با بیماری کرون، سارکوئیدوز و واکنش‌های جسم خارجی معمولاً تمایلی به تشکیل مراکز نکروزه ندارند و بنابراین «غیرکازئوز»[3] نامیده می‌شوند. بهبود گرانولوم‌ها با فیبروز همراه است که می‌تواند گسترده باشد.

شناسایی الگوی گرانولومی از این جهت اهمیت دارد که تعداد محدودی از وضعیت‌ها قادرند گرانولوم ایجاد کنند (**جدول ۹-۲**). **سل سر دسته بیماری‌های گرانولومی ناشی از عفونت است و همواره در هنگام برخورد با گرانولوم باید به عنوان یک علت مدنظر قرار گرفته و رد شود.** بقیه عفونت‌ها مثل سیفیلیس و عفونت‌های قارچی نیز می‌توانند واکنش التهابی گرانولومی ایجاد کنند. اگرچه الگوهای ریخت‌شناسی در بیماری‌های گرانولومی مختلف ممکن است چنان متفاوت باشند که به شکلی منطقی امکان تشخیص صحیح را فراهم سازند (**جدول ۹-۲**)، ولی همواره لازم است که برای شناسایی عوامل اتیولوژیک خاص، رنگ‌آمیزی‌های اختصاصی برای ارگانیسم‌ها (مثل رنگ‌های اسید فست برای مایکوباکتریوم توبرکلوز) یا روش‌های کشت میکروبی یا تکنیک‌های مولکولی و یا مطالعات سرولوژیک (مثلاً در سیفیلیس) در آزمایشگاه بالینی انجام گیرد. هم‌چنین گرانولوم‌ها در برخی از بیماری‌های التهابی وابسته به ایمنی به ویژه کرون (فصل ۱۳)، که یک نوع بیماری التهابی روده است و نیز در سارکوئیدوز (فصل ۱۱) می‌توانند ایجاد شوند.

آثار سیستمیک التهاب

التهاب، حتی اگر موضعی باشد، با واکنش‌های سیستمیک ناشی از سیتوکاین همراه است. هر کسی که حمله شدیدی از یک بیماری ویروسی (مانند آنفولانزا) را گذرانده باشد، تظاهرات سیستمیک التهاب را تجربه کرده است. این تغییرات عبارتند از واکنش به سیتوکاین‌هایی که تولیدشان توسط محصولات باکتریایی نظیر LPS و سایر محرک‌های التهابی تحریک می‌شود. **سیتوکاین‌های TNF، IL-1 و IL-6 واسطه‌های مهم واکنش سیستمیک هستند. سایر سیتوکاین‌ها به ویژه اینترفرون‌های نوع I نیز در واکنش نقش دارند.** به صورت مشخص واکنش‌های سیستمیک در التهاب حاد نسبت به مزمن شدیدتر است که بازتاب میزان تولید سیتوکین می‌باشد.

پاسخ سیستمیک به التهاب شامل چندین تغییر بالینی و آسیب شناختی است.

- تب، که با افزایش دمای بدن معمولاً به میزان ۱°C تا ۴°C، مشخص می‌شود، یکی از مشخص‌ترین تظاهرات پاسخ سیستمیک است، به ویژه در زمانی که التهاب با عفونت همراهی دارد. موادی که باعث ایجاد تب می‌شوند پیروژن نام دارند. در عفونت‌ها محصولات باکتریایی مثل LPS گلبول‌های سفید را تحریک می‌کنند تا سیتوکاین‌هایی نظیر IL-1 و TNF را آزاد سازند و باعث افزایش تولید پروستاگلاندین‌ها مخصوصاً PGE_2 در سلول‌های عروقی و اطراف عروقی هایپوتالاموسی می‌شوند. PGE_2 باعث افزایش دمای بدن از طریق تغییر برانگیختگی نورون‌ها در

1- Langhans giant cells
2- Caseous necrosis
3- Noncaseating

جدول ۹ - ۲. نمونه‌هایی از بیماری‌های همراه با التهاب گرانولوماتو

بیماری	علت	واکنش بافتی
سل	عفونت *مایکوباکتریوم توبرکلوزیس*	گرانولوم‌های دارای نکروز کازئوز (توبرکل): کانون‌هایی از ماکروفاژهای فعال (سلول‌های اپی‌تلیوئید) با حاشیه‌ای از فیبروبلاست‌ها، لنفوسیت‌ها، و گاهی سلول‌های غول‌آسای لانگهانس؛ نکروز مرکزی با بقایای گرانولار بی‌شکل؛ باسیل اسید فاست
جذام	عفونت *مایکوباکتریوم لپره*	باسیل اسید فاست در ماکروفاژها، گرانولوم‌های بدون نکروز کازئوز
سیفیلیس	عفونت *ترپونما پالیدوم*	گوم: ضایعات میکروسکوپی تا قابل مشاهده با چشم غیرمسلح، دیواره‌ای احاطه‌کننده از ماکروفاژها، ارتشاح پلاسماسل‌ها، سلول‌های مرکزی بدون از دست‌دادن حدود سلولی، دچار نکروز شده‌اند.
بیماری خراش گربه	عفونت *بارتونلا هنسل* (باسیل گرم منفی)	گرانولوم گرد یا ستاره‌ای حاوی بقایای گرانولار مرکزی و نوتروفیل‌های قابل تشخیص، حضور سلول‌های غول‌آسا نامعمول است.
سارکوئیدوز	اتیولوژی ناشناخته	گرانولوم‌های بدون نکروز کازئوز با ماکروفاژهای فعال فراوان
بیماری کرون (بیماری التهابی روده)	واکنش ایمنی بر ضد میکروب‌های روده‌ای، و احتمالاً آنتی‌ژن‌های خودی	گاهی گرانولوم‌های غیرکازئوز در جدار روده، همراه با ارتشاح التهابی مزمن متراکم دیده می‌شود.

هسته پیش‌بینایی هایپوتالاموس می‌شوند. NSAIDها مثل آسپیرین با مهار تولید پروستاگلاندین‌ها باعث کاهش تب می‌شوند. اگرچه فرض شده است که تب نقش محافظتی دارد، چگونگی اثر آن هنوز شناخته نشده است.

- **لکوسیتوز** یک ویژگی مشترک واکنش‌های التهابی، به خصوص واکنش‌هایی است که توسط عفونت‌های باکتریایی ایجاد می‌شوند. شمارش گلبول‌های سفید معمولاً به میزان ۱۵۰۰۰ تا ۲۰,۰۰۰ سلول در μL افزایش می‌یابد ولی در موارد غیرمعمول ممکن است به ۴۰,۰۰۰ تا ۱۰۰,۰۰۰ سلول در μL هم برسد. این افزایش بسیار شدید واکنش لوکمویئید[1] نامیده می‌شود. زیرا شمارش گلبول‌های سفید در آن مشابه لوکمی است و باید از آن افتراق داده شود (فصل ۱۰). لکوسیتوز در ابتدا به دنبال آزادشدن سریع سلول‌ها از ذخیرهٔ سلول‌های پس از میتوز در مغز استخوان (در اثر سیتوکاین‌هایی مثل TNF و IL-1) رخ می‌دهد و به همین دلیل با افزایش تعداد نوتروفیل‌های نابالغ‌تر در خون (سلول‌های باند) همراه است که «شیفت به سمت چپ» نامیده می‌شود. به علاوه عفونت طولانی مدت از طریق افزایش تولید فاکتورهای رشد خونساز که فاکتورهای محرک کلونی[2] (CSFs) نامیده می‌شوند، باعث افزایش تولید گلبول‌های سفید می‌شود. ماکروفاژها، سلول‌های استروما و اندوتلیال و لنفوسیت‌های T در مغز استخوان می‌توانند فاکتورهای محرک کلونی (CSFs) را تولید کنند. بیشتر عفونت‌های باکتریایی افزایش نوتروفیل‌های خون را القا می‌کنند که نوتروفیلی نامیده می‌شود. عفونت‌های ویروسی مانند منونوکلئوز عفونی، اوریون و سرخجه آلمانی، باعث افزایش مطلق در تعداد لنفوسیت‌ها (لنفوسیتوز) می‌گردند. در برخی از آلرژی‌ها و عفونت‌های انگلی، تعداد ائوزینوفیل‌های خون افزایش می‌یابد و ائوزینوفیلی ایجاد می‌شود. انواع خاصی از عفونت‌ها (تب تیفوئید و عفونت‌های ایجاد شده به وسیلهٔ ریکتزیا، برخی ویروس‌ها و تک‌یاخته‌ها) با کاهش تعداد گلبول‌های سفید در گردش خون همراهند (لکوپنی).
- **واکنش‌های فاز حاد** شامل تولید پروتئین‌های پلاسما می‌باشد که پروتئین‌های فاز حاد نامیده می‌شوند. اینها اکثراً در کبد تولید می‌شوند و به عنوان بخشی از پاسخ به تحریک التهابی، غلظت پلاسمایی آنها ممکن است تا چند صد برابر افزایش یابد. از این میان، سه پروتئینی که شناخته شده‌تر هستند عبارتند از: پروتئین واکنش‌دهنده C[3] (CRP)، فیبرینوژن و پروتئین آمیلوئید A سرم (SAA). تولید این

1- Leukemoid reaction
2- Colony stimulating factor
3- C-reactive protein

مولکول‌ها در هپاتوسیت‌ها تحت تأثیر سیتوکاین‌ها تحریک می‌شود. بسیاری از پروتئین‌های فاز حاد از جمله CRP و SAA به دیوارهٔ سلولی میکروب متصل می‌شوند و ممکن است در دفاع سلولی به عنوان اپسونین عمل کرده و باعث تثبیت کمپلمان گردند. فیبرینوژن شارژ منفی سطح گلبول‌های قرمز را خنثی می‌کند و باعث می‌شود که آنها ستون‌هایی (رولو[1]) را تشکیل دهند که نسبت به گلبول‌های قرمز منفرد، سریع‌تر در واحد جاذبه رسوب می‌کنند. این امر اساس اندازه‌گیری سرعت رسوب گلبول قرمز[2] (ESR) است که یک آزمون ساده برای ارزیابی پاسخ التهابی می‌باشد. پروتئین‌های فاز حاد در طی التهاب حاد آثار مفیدی دارند، ولی تولید طولانی مدت این پروتئین‌ها (به ویژه SAA) در وضعیت‌های همراه با التهاب مزمن در برخی از موارد می‌تواند سبب آمیلوئیدوز شود (فصل ۵). افزایش سطح سرمی CRP به عنوان شاخصی جهت تعیین افزایش خطر انفارکتوس میوکارد در بیماران مبتلا به بیماری شریان کرونری استفاده می‌شود (فصل ۹). به علاوه، التهاب باعث افزایش تولید پپتید تنظیم‌کننده آهن یعنی هپسیدین می‌شود. افزایش هپسیدین دسترسی به آهن را کاهش می‌دهد و مسئول ایجاد کم‌خونی مرتبط با التهاب مزمن است (فصل ۱۰).

- سایر تظاهرات پاسخ سیستمیک عبارتند از: افزایش ضربان قلب و فشارخون، کاهش تعریق، عمدتاً به علت توزیع مجدد جریان خون از پوست به سمت بستر عروقی عمقی، به منظور کاهش دفع حرارت از طریق پوست، لرزش توأم با انقباض[3] (لرز[4])، احساس سرما[5]، بی‌اشتهایی، خواب‌آلودگی و کوفتگی، که احتمالاً به علت تأثیر سیتوکاین‌ها روی سلول‌های مغزی ایجاد می‌شوند. در عفونت‌های باکتریایی شدید (سپسیس)، حجم زیاد باکتری‌ها و محصولات باکتریایی در خون باعث تحریک تولید مقادیر زیادی از سیتوکاین‌های مختلف مخصوصاً TNF، IL-1 و IL-6 می‌گردد. سطح بالای سیتوکاین‌ها در خون می‌تواند باعث اختلالات وسیع مثل انعقاد منتشر داخل عروقی، کاهش فشارخون و اختلالات متابولیکی (از قبیل مقاومت به انسولین و هیپرگلیسمی) گردد. این تریاد بالینی شوک سپتیک نامیده می‌شود (فصل ۳). سندرمی مشابه شوک سپتیک ممکن است به عنوان عارضه اختلالات غیرعفونی مثل سوختگی‌های شدید، تروما و پانکراتیت رخ دهد. این واکنش‌ها در مجموع سندرم پاسخ التهابی سیستمیک[6] *(SIRS)* نامیده می‌شوند.

ترمیم بافت

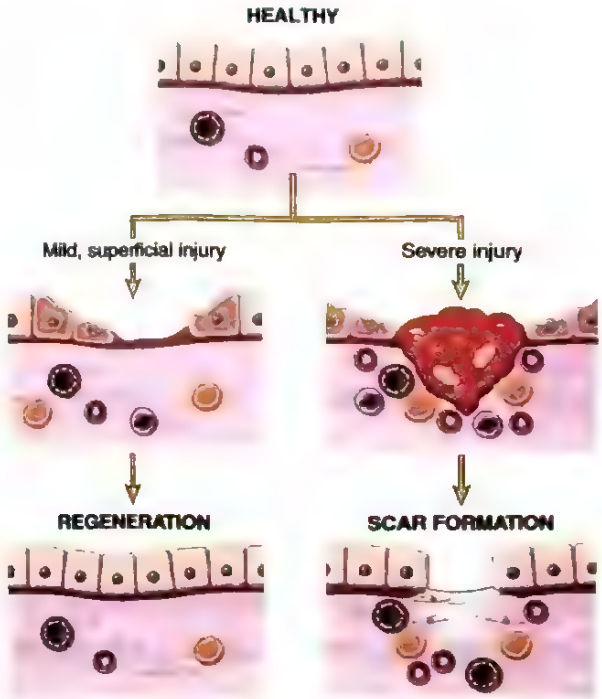
ترمیم که گاهی اوقات بهبودی نامیده می‌شود، به احیای ساختمان و عملکرد بافت بعد از آسیب اطلاق می‌گردد. در واقع پاسخ التهابی به میکروب‌ها و بافت‌های آسیب دیده نه فقط شامل حذف این مخاطرات است بلکه شامل حرکت به سمت فرآیند ترمیم نیز می‌باشد.

ترمیم بافت‌های آسیب دیده از طریق دو نوع واکنش رخ می‌دهد: بازسازی و تشکیل اسکار (شکل ۲۰-۲).

- بازسازی: بعضی بافت‌ها توانایی جایگزینی اجزاء آسیب دیده را دارند و اساساً به وضعیت طبیعی باز می‌گردند. این فرآیند را بازسازی[7] می‌نامند. بازسازی در اثر تکثیر سلول‌هایی که از آسیب جان به در برده‌اند و ظرفیت تکثیر سلول‌های بالغ را حفظ کرده‌اند رخ می‌دهد. سلول‌هایی که مسئول بازسازی هستند، ممکن است سلول‌های تمایزیافته بالغ یا به صورت شایع‌تر، سلول‌های بنیادی بافت باشند.
- تشکیل اسکار. اگر بافت‌های آسیب دیده توانایی بازسازی کامل را نداشته باشند یا اگر ساختارهای حمایت‌کنندهٔ بافت به شدت آسیب دیده باشند، ترمیم با جایگزینی بافت همبند (فیبروز) اتفاق می‌افتد، که این فرآیند منجر به ایجاد اسکار[8] می‌شود. اسکار فیبرو ثبات ساختاری کافی را فراهم می‌کند، به طوری که اغلب باعث حفظ عملکرد بافت آسیب دیده می‌گردد. زمانی که اسکار به دنبال التهاب مزمن در ریه‌ها، کبد و سایر ارگان‌های پارانشیمی اتفاق می‌افتد، به آن فیبروز اطلاق می‌شود.

پس از بسیاری از اشکال شایع آسیب، هم بازسازی و هم تشکیل اسکار به درجات مختلف در ترمیم نهایی دخیل هستند. ما ابتدا مکانیسم‌های تکثیر سلولی و بازسازی را توضیح می‌دهیم و سپس به بیان بهبودی از طریق تشکیل اسکار خواهیم پرداخت.

1- Rouleaux
2- Erythrocyte sedimentation rate
3- Rigors
4- Shivering
5- Chills
6- Systemic inflammatory response syndrome
7- Regeneration
8- Scar formation



شکل ۲۰-۲. مکانیسم‌های ترمیم بافت: بازسازی و تشکیل اسکار. پس از آسیب خفیف که اپی‌تلیوم بدون بافت زیرین آسیب می‌بیند، بهبودی با فرآیند بازسازی صورت می‌گیرد. در حالی که پس از آسیب شدیدتر که بافت همبند نیز دچار صدمه می‌شود، ترمیم با تشکیل اسکار همراه است.

بازسازی سلول و بافت

توانایی بافت‌ها برای اینکه خودشان را ترمیم کنند، تا حدودی توسط توانایی تکثیر ذاتی آنها مشخص می‌شود. در برخی از بافت‌ها سلول‌ها دائماً از بین می‌روند و باید پیوسته توسط سلول‌های جدید جایگزین شوند که این سلول‌ها از سلول‌های بنیادی بافتی و از بقیه سلول‌های بافتی بالغ منشأ می‌گیرند. این نوع بافت‌ها عبارتند از: سلول‌های خون‌ساز موجود در مغز استخوان و بسیاری از اپی‌تلیوم‌های سطحی نظیر لایه بازال اپی‌تلیوم سنگفرشی پوست و اپی‌تلیوم استوانه‌ای دستگاه گوارش. این بافت‌ها، تا زمانی که ذخیرهٔ سلول‌های بنیادی وجود داشته باشد، به دنبال آسیب به راحتی بازسازی می‌شوند. سایر بافت‌ها از سلول‌هایی تشکیل شده‌اند که در حالت طبیعی در مرحله G_0 چرخه سلول واقعند و در نتیجه تکثیر نمی‌شوند، ولی قادرند در پاسخ به آسیب یا از دست دادن توده بافتی، تقسیم شوند. این بافت‌ها شامل پارانشیم اغلب اعضای توپر مانند کبد، کلیه و پانکراس می‌باشند. سلول‌های اندوتلیال، فیبروبلاست‌ها، و سلول‌های عضله صاف در حالت عادی خاموشند ولی می‌توانند در پاسخ به عوامل رشد تکثیر شوند. این واکنش به ویژه در بهبودی زخم حائز اهمیت است. برخی از بافت‌ها از سلول‌هایی تشکیل شده‌اند که غیرقابل تکثیر بوده و تمایز نهایی خود را به دست آورده‌اند، نظیر اغلب نورون‌ها و سلول‌های عضله قلب. آسیب به این بافت‌ها غیرقابل برگشت است و منجر به تشکیل اسکار می‌گردد. زیرا این سلول‌ها قادر به بازسازی نمی‌باشند.

تکثیر سلولی توسط سیگنال‌های حاصل از عوامل رشد و ماتریکس خارج سلولی تحریک می‌شود. عوامل رشد مختلفی توصیف شده‌اند که برخی از آنها بر روی انواع مختلف سلول‌ها مؤثرند و برخی دیگر برای یک نوع سلول اختصاصی هستند (جدول ۱۰-۲). عوامل رشد مشخصاً توسط سلول‌های مجاور محل آسیب تولید می‌شوند. مهم‌ترین منابع این عوامل رشد ماکروفاژها هستند که در اثر آسیب بافتی فعال می‌شوند. البته سلول‌های اپی‌تلیال و استرومایی نیز برخی از این عوامل را تولید می‌کنند. عوامل رشد متعددی به پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی (ECM) متصل می‌شوند و با غلظت‌های بالا در محل آسیب بافت عرضه می‌گردند. تمامی عوامل رشد مسیرهای پیام‌رسانی را فعال می‌کنند که در نهایت باعث تحریک تقسیم سلولی می‌شوند. سلول‌ها علاوه بر اینکه به عوامل رشد پاسخ می‌دهند، از اینتگرین‌ها برای اتصال به پروتئین‌های ECM استفاده می‌کنند و سیگنال حاصل از اینتگرین‌ها نیز می‌تواند تکثیر سلول را تحریک کند.

در فرآیند بازسازی، تکثیر سلول‌های باقی‌مانده و تشکیل سلول‌های بالغ از سلول‌های بنیادی مکمل یکدیگرند. سلول‌های بنیادی در رویان به عنوان سلول‌های خودنوساز[1] کشف شدند که می‌توانند تبدیل به تمام رده‌های سلولی بالغ (totipotential) شوند و سلول‌های بنیادی رویانی *(ES cells)*[2] نامیده می‌شوند. متعاقباً سلول‌های بنیادی در بسیاری از بافت‌های بالغین کشف شدند که سلول‌های بنیادی بافت[3] نامیده می‌شوند. برخلاف سلول‌های ES، سلول‌های بنیادی بافت، ظرفیت خودنوسازی کمتری دارند و آنها معمولاً بافت را در وضعیت ساکن قرار می‌دهند. تمام سلول‌های بنیادی یک توانایی مهم در تقسیم سلولی غیرقرینه دارند، که در آن پس از میتوز یک سلول دختر به صورت سلول بنیادی باقی می‌ماند (به عنوان خودنوسازی به حساب می‌آید) و سلول دختر

1- Self-renewing cells
2- Embryonal stem cells
3- Tissue stem cells

جدول ۱۰-۲. فاکتورهای رشد

فاکتور رشد	منابع	عملکردها
فاکتور رشد اپیدرمی (EGF)	ماکروفاژهای فعال شده، غده‌های بزاقی، کراتینوسیت‌ها و تعداد زیادی از سلول‌های دیگر	میتوژن برای کراتینوسیت‌ها و فیبروبلاست‌ها؛ مهاجرت کراتینوسیت را تحریک می‌کند؛ تشکیل بافت جوانه‌ای را تحریک می‌کند.
فاکتور رشد تغییر شکل دهندهٔ- α (TGF-α)	ماکروفاژهای فعال شده، کراتینوسیت‌ها، تعداد زیادی از سلول‌های دیگر	تکثیر سلول‌های کبدی و تعدادی زیادی از سلول‌های اپی‌تلیال دیگر را تحریک می‌کند
فاکتور رشد هپاتوسیت (HGF) (فاکتور پراکندگی)	فیبروبلاست‌ها، سلول‌های استروما در کبد، سلول‌های اندوتلیوم	تکثیر سلول‌های کبدی و سلولهای اپی‌تلیال دیگر را افزایش می‌دهد؛ حرکت سلول را افزایش می‌دهد.
فاکتور رشد اندوتلیوم عروقی (VEGF)	سلول‌های مزانشیمی	تکثیر سلول‌های اندوتلیوم را تحریک می‌کند؛ نفوذپذیری عروق را افزایش می‌دهد.
فاکتور رشد مشتق از پلاکت (PDGF)	پلاکت‌ها، ماکروفاژها، سلول‌های اندوتلیوم، سلول‌های عضله صاف، کراتینوسیت‌ها	کموتاکسی برای نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها، فیبروبلاست‌ها و سلول‌های عضله صاف؛ تکثیر فیبروبلاست‌ها، سلول‌های اندوتلیوم و بقیه سلول‌ها را فعال و تحریک می‌کند؛ ساخت پروتئین ECM را تحریک می‌کند.
فاکتور رشد فیبروبلاست (FGFs)، از جمله نوع اسیدی (FGF-1) و نوع بازی (FGF-2)	ماکروفاژها، ماست‌سل‌ها، سلول‌های اندوتلیوم، تعداد زیادی سلول دیگر	عامل کموتاکسی و میتوژن برای فیبروبلاست‌ها؛ آنژیوژنز و ساخت پروتئین ECM را تحریک می‌کند.
فاکتور تغییر شکل دهندهٔ- β (TGF-β)	پلاکت‌ها، لنفوسیت‌های T، ماکروفاژها، سلول‌های اندوتلیوم، کراتینوسیت‌ها، سلول‌های عضله صاف، فیبروبلاست‌ها	کموتاکسی برای گلبول‌های سفید و فیبروبلاست‌ها؛ ساخت پروتئین ECM را تحریک می‌کند؛ التهاب حاد را سرکوب می‌کند.
فاکتور رشد کراتینوسیت (KGF) (مثل FGF-7)	فیبروبلاست‌ها	مهاجرت، تکثیر و تمایز کراتینوسیت‌ها را تحریک می‌کند.

ECM، ماتریکس خارج سلولی

دیگر شروع به تمایز می‌کند (که صورت ظرفیت سلول بنیادی برای تولید سلول بالغ به حساب می‌آید). سلول‌های بنیادی بافت در جایگاه‌های تخصص یافته قرار گرفته‌اند و عقیده بر این است که آسیب باعث ایجاد سیگنال‌هایی در این جایگاه‌ها می‌شود، که تکثیر سلولی و تمایز به سمت سلول‌های بالغ را تحریک می‌کند و باعث بازگرداندن جمعیت سلولی بافت آسیب دیده می‌گردد. بنابراین سلول‌های بنیادی در بازسازی بافت آسیب دیده مشارکت می‌کنند، به ویژه زمانی که سلول‌های تمایز یافته که از آسیب جان سالم به در برده‌اند بدون توانایی تکثیر باشند و یا توانایی تکثیر محدود داشته باشند.

اهمیت بازسازی در جایگزینی بافت آسیب دیده در انواع بافت‌های مختلف و بسته به شدت آسیب متفاوت است.

- در اپی‌تلیوم دستگاه گوارش و پوست، در صورتی که غشاء پایه زیرین دست نخورده باشد، سلول‌های آسیب‌دیده از طریق تکثیر سلول‌های باقی مانده و تمایز سلول‌های حاصل از سلول‌های بنیادی بافت سریعاً جایگزین می‌شوند.
- بازسازی بافت می‌تواند در ارگان‌های پارانشیمی که سلول‌های بالغشان قادر به تکثیر هستند اتفاق بیفتد، که البته به استثناء کبد، این فرآیند، معمولاً محدودیت دارد. پانکراس، آدرنال، تیروئید و ریه تا حدودی ظرفیت بازسازی

دارند. برداشتن یک کلیه با جراحی، منجر به پاسخ جبرانی در کلیه مقابل می‌گردد که هم شامل هیپرتروفی و هم هیپرپلازی سلول‌های مجاری پروگزیمال می‌باشد. مکانیسم زمینه‌ای این پاسخ ناشناخته است. ظرفیت بازسازی فوق‌العاده کبد آن را به مدلی ارزشمند برای مطالعه این فرآیند تبدیل کرده است که در ادامه مورد بحث قرار می‌گیرد.

بازگشت ساختار طبیعی بافت تنها زمانی اتفاق می‌افتد که بافت باقی‌مانده از نظر ساختاری دست نخورده باشد، به عنوان مثال پس از برداشت قسمتی از کبد به وسیله جراحی. در مقابل اگر کل بافت شامل شبکه حمایت کننده در اثر عفونت یا التهاب آسیب دیده باشد، بازسازی ناکامل است و با تشکیل اسکار همراه می‌باشد؛ به عنوان مثال، تخریب وسیع کبد همراه با کلاپس شبکه رتیکولین که در آبسه کبد رخ می‌دهد، حتی علی‌رغم اینکه سلول‌های کبدی باقی‌مانده ظرفیت بازسازی دارند، منجر به تشکیل اسکار می‌شود.

بازسازی کبد

کبد انسان ظرفیت قابل توجهی برای بازسازی دارد که با رشد آن پس از هپاتکتومی ناکامل مشخص می‌شود. هپاتکتومی ناکامل به منظور حذف تومور یا پیوند کبد از دهنده زنده انجام می‌گیرد. در افسانه‌ها بازسازی کبد به این صورت به تصویر کشیده شده است که کبد پرومتئوس[1] هر روز توسط عقابی خورده می‌شد که از طرف زئوس و به عنوان مجازات دزدیدن راز آتش فرستاده شده بود و هر شب کبد او دوباره رشد می‌کرد. آنچه در واقع رخ می‌دهد، گرچه اینقدر مهیج نیست ولی همچنان تأثیرگذار است.

بازسازی کبد با همان دو مکانیسم اصلی که قبلاً توصیف شد، انجام می‌گیرد، تکثیر هپاتوسیت‌های باقی‌مانده و ساخته‌شدن دوباره سلول‌ها از سلول‌های پیش‌ساز. بسته به ماهیت آسیب یکی از این دو مکانیسم نقش اصلی را بر عهده دارند.

- **تکثیر هپاتوسیت‌ها به دنبال هپاتکتومی ناکامل.** در انسان‌ها برداشتن ۹۰٪ از کبد، با تکثیر هپاتوسیت‌های باقی‌مانده قابل جبران است. تکثیر هپاتوسیت‌ها در بازسازی کبد، توسط ترکیب عمل سیتوکین‌ها و فاکتورهای رشد پلی‌پپتیدی انجام می‌شود. در ابتدا، سیتوکاین‌هایی نظیر IL-6 که عمدتاً توسط سلول‌های کوپفر ساخته می‌شوند روی هپاتوسیت‌ها اثر می‌گذارند تا اجزای سلول‌های پارانشیمی بتوانند فاکتورهای رشد را دریافت و به آنها پاسخ دهند. در مرحله بعد، فاکتورهای رشدی مثل HGF و TGF-α که توسط بسیاری از سلول‌ها تولید می‌شوند (جدول ۱۰-۲ را ببینید)، روی هپاتوسیت‌های اولیه اثر می‌گذارند و تکثیر آنها را تحریک می‌کنند.
- **بازسازی کبد توسط سلول‌های پیش‌ساز.** در شرایطی که ظرفیت تکثیری هپاتوسیت‌ها دچار اختلال شده باشد، مثلاً پس از یک آسیب مزمن کبدی یا التهاب، سلول‌های بنیادی در بازگرداندن جمعیت سلولی کبد مشارکت می‌کنند. برخی از این سلول‌های بنیادی در جایگاه‌های تخصص یافته‌ای به نام **کانال‌های هرینگ**[2] قرار دارند که کانالیکول‌های صفراوی را به مجاری صفراوی بزرگتر متصل می‌کنند.

ترمیم با تشکیل اسکار

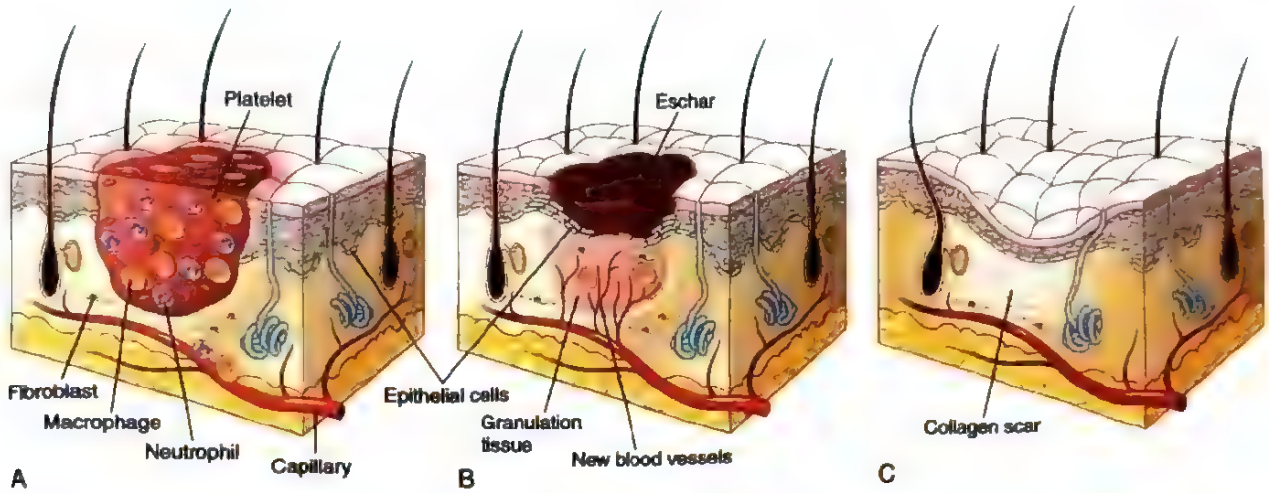
چنانچه بازسازی به تنهایی قادر نباشد ترمیم را به انجام برساند، جایگزینی سلول‌های آسیب دیده توسط بافت همبند رخ می‌دهد که منجر به تشکیل اسکار می‌شود. همان طور که قبلاً ذکر شد اگر آسیب بافتی شدید یا مزمن باشد و منجر به آسیب سلول‌های پارانشیمی و اپی‌تلیال و نیز چارچوب بافت همبند شود و یا اگر سلول‌های غیرقابل تقسیم، دچار آسیب گردند، اسکار ممکن است شکل بگیرد. برخلاف بازسازی که در آن اجزاء بافتی بازگردانده می‌شوند، تشکیل اسکار پاسخی است که بجای اینکه بافت را بازگرداند آن را وصله می‌کند. واژه اسکار اغلب در ارتباط با بهبودی زخم پوستی به کار می‌رود ولی می‌تواند برای توصیف جایگزینی سلول‌های پارانشیمی هر بافتی توسط کلاژن استفاده شود، مثل آنچه در قلب پس از انفارکتوس میوکارد دیده می‌شود.

مراحل تشکیل اسکار

تشکیل اسکار با بهبود زخم پوستی، بهتر نشان داده می‌شود. در عرض چند دقیقه پس از آسیب یک توپی هموستاتیک متشکل از پلاکت‌ها شکل می‌گیرد (فصل ۳) که خونریزی را متوقف کرده و داربستی برای ارتشاح سلول‌های التهابی و تشکیل لخته پایدار فراهم می‌سازد. در این فرآیند، مراحل متوالی زیر رخ می‌دهد (شکل ۲۱-۲):

- **التهاب.** نوتروفیل‌ها و سپس مونوسیت‌ها در طی ۶ تا ۴۸ ساعت به محل آسیب فراخوانده می‌شوند. همان‌طور که

1- Prometheus
2- Canals of Hering



شکل ۲۱-۲. مراحل بهبود زخم پوستی. (A) توپی هموستاتیک و التهاب. (B) تکثیر سلول‌های اپی‌تلیال. تشکیل بافت جوانه‌ای با رشد عروق و تکثیر فیبروبلاست‌ها. eschar پوسته‌ای است که بر روی پوست آسیب دیده ایجاد می‌شود. (C) بازآرایی برای تشکیل اسکار فیبرو. این مورد نمونه‌ای از ترمیم توسط جوش خوردن ثانویه است.

قبلاً ذکر شد، این سلول‌های التهابی، عوامل آسیب‌رسان را از بین می‌برند و بقایا را پاکسازی می‌کنند. **ماکروفاژها در فرآیند ترمیم بازیگران سلولی اصلی هستند.** هم‌چنان که جلوتر بحث شد، جمعیت‌های مختلف ماکروفاژها، میکروب‌ها و بافت‌های نکروزه را پاکسازی می‌کنند و التهاب را پیش می‌برند و فاکتورهای رشد را می‌سازند که تکثیر بسیاری از انواع سلول‌ها را در مرحله بعدی ترمیم تحریک می‌کنند. هنگامی که عوامل آسیب‌رسان و سلول‌های نکروزه پاکسازی شوند، التهاب پایان می‌یابد.

- تکثیر سلولی. در مرحله بعد، که تا حدود ۱۰ روز طول می‌کشد، انواع مختلف سلول‌ها از جمله سلول‌های اپی‌تلیال، سلول‌های اندوتلیال و سایر سلول‌های عروقی و فیبروبلاست‌ها تکثیر شده و برای بستن زخمی که تمیز شده است مهاجرت می‌کنند. هر نوع سلول وظایف خاص خود را انجام می‌دهد.
  - سلول‌های اپی‌تلیال به عوامل رشدی که به صورت موضعی تولید شده‌اند پاسخ داده و به روی زخم مهاجرت می‌کنند تا آن را بپوشانند.
  - سلول‌های اندوتلیوم و سایر سلول‌های عروقی تکثیر می‌شوند تا عروق خونی جدید را تشکیل دهند. این فرآیند آنژیوژنز نامیده می‌شود، و بعداً با جزئیات بیشتر در مورد آن بحث می‌شود.
  - فیبروبلاست‌ها تکثیر می‌شوند و به محل آسیب مهاجرت کرده و الیاف کلاژن را می‌سازند تا اسکار را شکل دهند.
  - مجموعه فیبروبلاست‌های در حال تکثیر، ECM و عروق خونی جدید، نوعی از بافت را تشکیل می‌دهند که مختص زخم‌های در حال بهبودی است و بافت جوانه‌ای[1] نام دارد، این اصطلاح از نمای ظاهری صورتی‌رنگ، نرم و گرانولار آن منشأ گرفته است.
- شکل‌گیری مجدد[2]. بافت همبندی که توسط فیبروبلاست‌ها رسوب کرده است، دوباره سازمان‌یابی می‌شود تا اسکار فیبروی پایدار را تشکیل دهد. این فرآیند دو تا سه هفته پس از آسیب شروع می‌شود و ممکن است ماه‌ها تا سال‌ها به طول بیانجامد.

بهبودی زخم‌های پوستی به دو دسته زیر قابل تقسیم است: بهبودی با روند اولیه ترمیم[3] (جوش خوردن اولیه) که به بازسازی اپی‌تلیوم با حداقل میزان اسکار اشاره دارد و به عنوان مثال در برش‌های جراحی که دو لبه به خوبی کنار هم قرار گرفته‌اند دیده می‌شود؛ و بهبودی با روند ثانویه ترمیم[4]

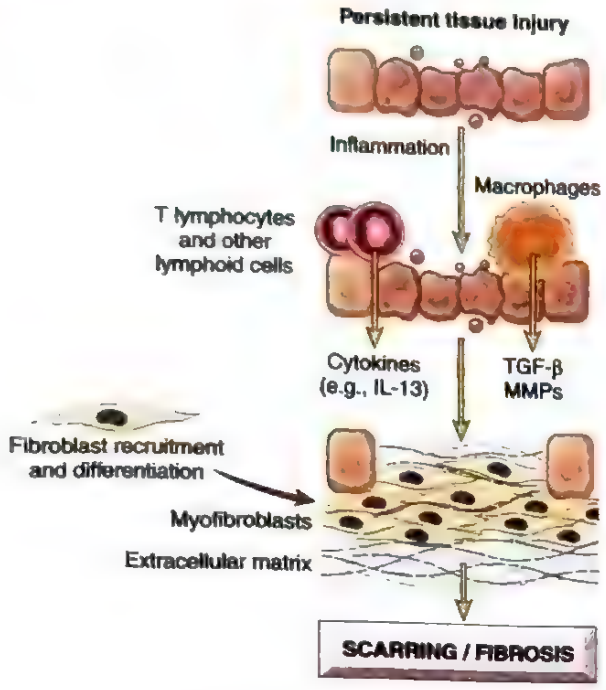
1- Granulation tissue
2- Remodeling
3- Healing by first intention
4- Healing by second intention

(جوش خوردن ثانویه[1]) که به زخم‌های بزرگتری اشاره دارد که با ترکیبی از بازسازی و اسکار بهبود می‌یابند. از آنجا که فرآیندهای اساسی دخیل در هر دو نوع ترمیم زخم، مشابه هستند، به صورت مجزا توصیف نمی‌شوند. ما در ادامه در مورد برخی وقایع اصلی در مورد ترمیم توسط بهبودی بحث می‌کنیم.

آنژیوژنز

آنژیوژنز فرآیندی است که در آن عروق خونی جدید، از عروق قبلی ساخته می‌شوند. آنژیوژنز فرآیندی حیاتی در التیام محل‌های آسیب، ایجاد جریان خون جانبی در کانون‌های ایسکمی و فراهم‌ساختن امکان افزایش اندازه تومورها، می‌باشد. اقدامات بسیاری برای فهم مکانیسم‌های زمینه‌ای در آنژیوژنز، و هم چنین درمان‌های مبتنی بر تقویت این فرآیند (مثلاً برای بهبود جریان خون در قلب دچار آترواسکلروز عروق کرونر) یا مهار آن (به عنوان مثال برای خنثی‌کردن رشد تومور یا مهار رشد پاتولوژیک عروق مثلاً در دژنراسیون ماکولار مرطوب در شبکیه) انجام شده است.

آنژیوژنز شامل جوانه‌زدن عروق جدید از عروق قبلی است. اگرچه تعداد زیادی عوامل ساخت و مهارکننده ساخت رگ، در تنظیم رشد عروق در طی فرآیند ترمیم بافت درگیر هستند، مهم‌ترین عامل، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی[2] (VEGF) می‌باشد که مهاجرت و تکثیر سلول‌های اندوتلیال را تحریک می‌کند. در نواحی آسیب، VEGF توسط سلول‌های ماکروفاژ در پاسخ به هایپوکسی تولید می‌شود. هایپوکسی باعث افزایش سطح عامل القاکننده هایپوکسی[3] (HIF) می‌شود و در واقع HIF یک عامل رونویسی است که برای تنظیم تولید VEGF مهم می‌باشد. در پاسخ به VEGF، عروق سالم مجاور، متسع و نفوذپذیری آنها افزایش می‌یابد، غشای پایه توسط ماتریکس متالوپروتئینازها، هضم می‌شود و امکان تشکیل جوانه عروقی فراهم می‌گردد. سلول‌های اندوتلیال در لبه پیش‌رونده (رأس) به سمت منطقه آسیب بافت مهاجرت می‌کنند. سلول‌های اندوتلیال درست پشت سر لبه پیش‌رونده (رأس) تکثیر پیدا می‌کنند و به شکل مجاری عروقی تبدیل می‌شوند. در همین راستا، سلول‌های پری‌سیت (در مویرگ‌ها) و یا سلول‌های عضلانی صاف (در عروق بزرگ) فراخوانده می‌شوند و بازآرایی پیدا می‌کنند و در نهایت یک رگ بالغ را ایجاد می‌کنند. با گذشت زمان، افزایش پس‌رفت عروقی باعث می‌شود که بافت جوانه‌ای پرعروق تبدیل به اسکار بزرگ بدون رگ یا کم‌رنگ شود.



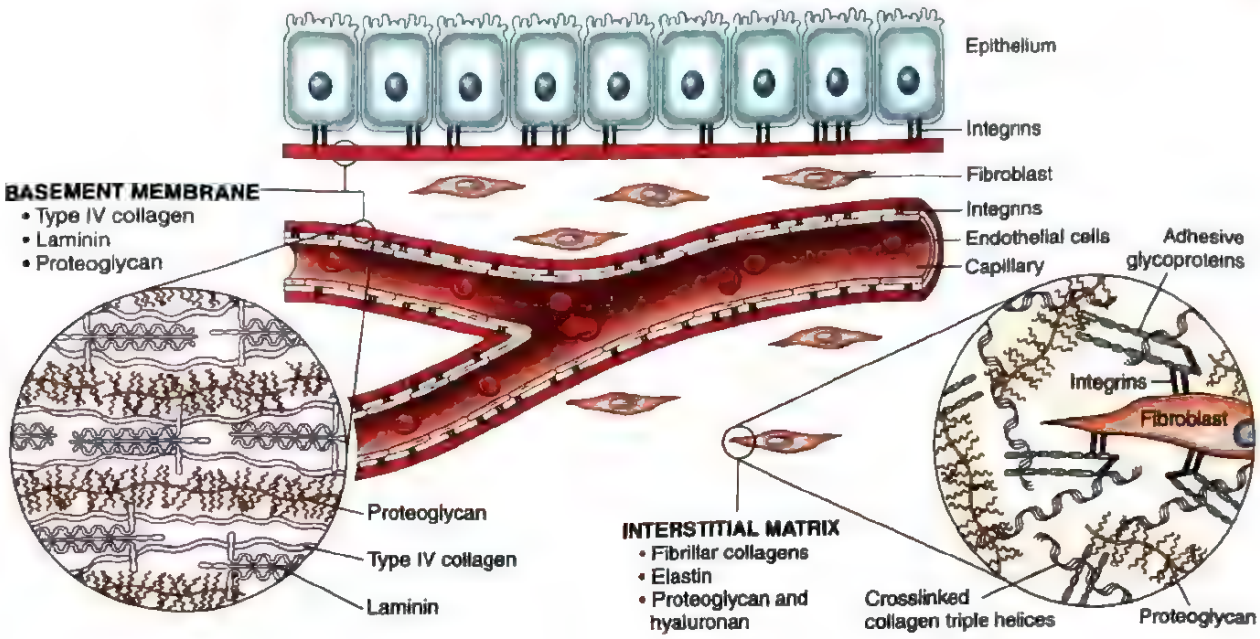
شکل ۲۲-۲. مکانیسم‌های رسوب بافت همبندی. آسیب بافتی پایدار سبب التهاب مزمن و از بین رفتن ساختار بافت می‌شود. سیتوکین‌هایی که توسط ماکروفاژها و سایر گلبول‌های سفید تولید شده‌اند، مهاجرت و تکثیر فیبروبلاست‌ها و میوفیبروبلاست‌ها و نیز رسوب کلاژن و سایر پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی را تحریک می‌کنند. نتیجه نهایی، جایگزینی بافت طبیعی توسط بافت همبندی است.

فعال‌شدن فیبروبلاست‌ها و رسوب بافت همبند

رسوب بافت همبند در دو مرحله رخ می‌دهد: ۱) مهاجرت و تکثیر فیبروبلاست‌ها در محل آسیب و ۲) رسوب و تولید پروتئین‌های ECM (شکل ۲۲-۲). این فرآیندها به طور هماهنگ توسط سیتوکاین‌ها و عوامل رشدی که در موضع تولید شده‌اند نظیر PDGF، FGF-2 و TGF-β تنظیم می‌شوند. منبع اصلی این عوامل سلول‌های التهابی هستند، به ویژه ماکروفاژهایی که به محل آسیب ارتشاح یافته‌اند. از آنجا که جزء اصلی اسکار، بافت همبندی است، ما در ادامه در مورد ترکیبات و خصوصیات آن به صورت خلاصه شرح می‌دهیم.

بافت همبندی شامل فیبروبلاست‌ها و اجزای بدون سلول ECM شامل کلاژن و بقیه گلیکوپروتئین‌ها است. **واکنش سلول‌ها با ECM برای بهبودی و هم‌چنین برای ایجاد و**

1- Secondary union
2- Vascular endothelial growth factor
3- Hypoxia inducible factor



شکل ۲۳-۲. ماتریکس خارج سلولی (ECM). اجزای اصلی ECM شامل کلاژن‌ها، پروتئوگلیکان‌ها و گلیکوپروتئین‌های اتصالی است. هم سلول‌های اپی‌تلیال و هم سلول‌های مزانشیمال (مثل فیبروبلاست‌ها) از طریق اینتگرین با ECM واکنش می‌دهند. ECM بینابینی و غشای پایه، ساختمان و ترکیبات کلی متفاوت دارند، اگرچه اجزای خاصی در هر دو وجود دارند. تعداد زیادی از اجزای ECM (مثل الاستین، فیبریلین، و هیالورونان و سیندکان) در اینجا نشان داده نشده‌اند.

حفظ ساختار طبیعی بافت حیاتی است (شکل ۲۳-۲). ECM چندین عمل دارد که عبارتند از:

- حمایت مکانیکی برای لنگرگاه سلولی، مهاجرت سلولی و برقراری قطبیت سلول.
- کنترل تکثیر سلول با اتصال و نمایش دادن فاکتورهای رشد و پیام‌هایی از طریق گیرنده‌های سلولی خانواده اینتگرین. ECM به عنوان یک انبار برای تعداد زیادی از فاکتورهای رشد نهفته که درون یک کانون آسیب و یا التهاب فعال می‌شوند، می‌باشد.
- داربست برای نوسازی بافت. برقرار ماندن ساختار بافت طبیعی نیاز به غشای پایه یا داربست استروما دارد که سلول‌ها بتوانند روی آن قرار گیرند. داربست غشای پایه (در ارگان‌های اپی‌تلیال) و استروما (در ارگان‌های پارانشیمی) برای بازسازی بافت حیاتی است.

ECM دو شکل اصلی دارد، ماتریکس بینابینی و غشای پایه (شکل ۲۳-۲).

- ماتریکس بینابینی در فضاهای بین‌سلولی در بافت همبندی، بین سلول‌های اپی‌تلیوم و ساختمان‌های عضله صاف و عروقی زمینه‌ای حمایت کننده در ارگان‌های پارانشیمی قرار دارد. اجزای اصلی این ماتریکس عبارتند از کلاژن‌های فیبریلار و غیرفیبریلار به علاوه فیبرونکتین، الاستین، پروتئوگلیکان، هیالورونات و بقیه اجزای تشکیل دهنده (بعداً می‌بینید).
- غشای پایه. آرایش ظاهراً تصادفی ماتریکس بینابینی در بافت همبندی در اطراف سلول‌های اپی‌تلیال، اندوتلیال و سلول‌های عضله صاف بسیار سازمان یافته است و ایجاد غشای پایه تخصصی می‌کنند. اجزای اصلی غشای پایه عبارتند از کلاژن نوع IV غیررشته‌ای[1] بی‌شکل و لامینین.

در ادامه خصوصیات پروتئین‌های ECM اصلی به صورت خلاصه آورده شده است:

- کلاژن. جزء اصلی ECM در ماتریکس بینابینی و بافت اسکار می‌باشد. بیشتر از ۳۰ نوع متفاوت از کلاژن وجود دارند، که تمام اینها از سه زنجیره پلی‌پپتیدی که به صورت مارپیچ سه‌تایی به هم بافته شده است، تشکیل شده‌اند. کلاژن‌های رشته‌ای (انواع I، II و III و V) انواع اصلی هستند که در بافت اسکار، تاندون‌ها، استخوان‌ها و پوست وجود دارند.

1- Nonfibrillar

کلاژن‌های رشته‌ای، قدرت کششی خود را از اتصال متقاطع جانبی مارپیچ سه‌تایی توسط اتصالات کوالان به دست می‌آورند، که این اتصالات یک بازآرایی ساختمانی می‌باشد و توسط فرآیندهای آنزیمی که نیاز به ویتامین C (اسید آسکوربیک) به عنوان کوفاکتور دارد، انجام می‌شود. این مورد علت بهبود نامناسب زخم و خونریزی آسان در افرادی که کمبود ویتامین C (اسکوروی) دارند، را توجیه می‌کند.

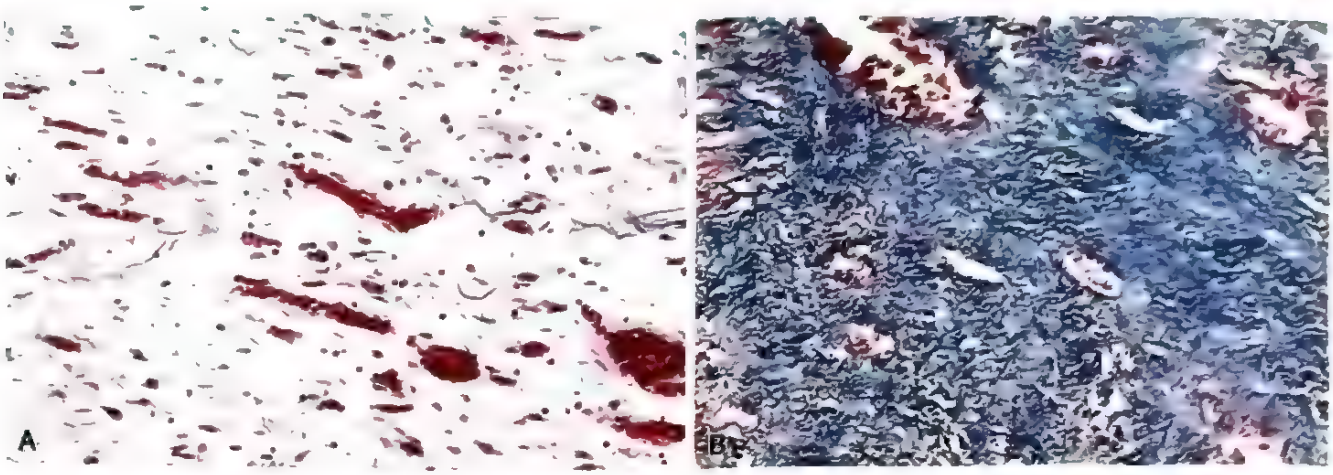
- **الاستین.** توانایی بافت برای فنری‌بودن و بازیابی شکل خود بعد از تغییر شکل فیزیکی، توسط الاستین حاصل می‌شود. به ویژه وجود قابلیت ارتجاعی در دریچه‌های قلب و عروق خونی بزرگ مهم است، زیرا باید جریان ضربانی مکرر را در خود جای دهند. هم‌چنین در رحم، پوست و لیگامان‌ها نیز این خاصیت حائز اهمیت می‌باشد.
- **پروتئوگلیکان و هیالورونان.** پروتئوگلیکان‌ها یک ژل بسیار هیدراته تولید می‌کنند که توانایی مقاومت در برابر عوامل فشاری دارد. هم‌چنین پروتئوگلیکان‌ها در غضروف مفصل، یک لایه روان‌کننده (لوبریکانت) بین سطوح استخوانی مجاور ایجاد می‌کنند. علاوه بر این در کنار ایجاد این خاصیت قابل فشردگی بافت، به عنوان ذخیره ترشح فاکتورهای رشد (مثل EGF و HGF) نیز عمل می‌کنند. برخی از پروتئوگلیکان‌ها به عنوان پروتئین‌های غشای سلولی یکپارچه هستند و نقش‌هایی در تکثیر سلولی، مهاجرت و اتصال دارند. به عنوان مثال با اتصال، تغلیظ فاکتورهای رشد و کموکین‌ها.
- **گلیکوپروتئین‌های اتصالی و گیرنده‌های اتصالی.** مولکول‌های ساختمانی متنوعی وجود دارند که واکنش‌های بین سلول- سلول، سلول- ECM و ECM-ECM را انجام می‌دهند. سردستهٔ گلیکوپروتئین‌های اتصالی شامل فیبرونکتین (جزء اصلی بینابینی ECM) و لامینین (جزء اصلی غشای پایه) می‌باشند.
  - **فیبرونکتین** در بافت و پلاسما وجود دارد و توسط سلول‌های مختلف مانند فیبروبلاست‌ها، منوسیت‌ها و اندوتلیوم ساخته می‌شود. فیبرونکتین در زخم‌های در حال بهبود، به عنوان داربست برای رسوب بعدی ECM، رگ‌سازی و اپی‌تلیزاسیون مجدد عمل می‌کند.
- **لامینین.** فراوان‌ترین گلیکوپروتئین غشای پایه است. لامینین علاوه بر میانجی‌گری اتصال سلول به غشای پایه، در تکثیر سلولی، تمایز و تحرک نقش دارد.

اتصال سلول‌ها به اجزای ECM مثل لامینین و فیبرونکتین توسط اینتگرین‌ها انجام می‌شود که در مبحث فراخوانی گلبول‌های سفید به بافت بحث شد (جدول ۳-۲). بنابراین اینتگرین‌ها به صورت عملکردی و ساختمانی به اسکلت سلولی داخل سلولی متصل می‌شوند و سلول را به دنیای خارج مرتبط می‌سازند. هم‌چنین اینتگرین‌ها واسطه تعامل بین سلولی می‌باشند. علاوه بر آن اینتگرین اتصال موضعی به سوبستراهای در زیر قرار گرفته را فراهم می‌کند و آبشار پیام‌رسانی را نیز فعال می‌سازد که این آبشار حرکت سلول، تکثیر، شکل‌گیری و تمایز را تحت تأثیر قرار می‌دهد.

با این پیش‌زمینه در مورد ساختار ECM و عملکرد آن، به رسوب بافت همبندی در طی تشکیل اسکار برمی‌گردیم (شکل ۲۲-۲ را ببینید). فیبروبلاست‌ها در پاسخ به سیتوکاین‌ها و عوامل رشد، از لبه‌ها وارد زخم می‌شوند و به سمت مرکز مهاجرت می‌کنند. برخی از این سلول‌ها ممکن است به سلول‌هایی به نام میوفیبروبلاست تمایز یابند که حاوی اکتین عضله صاف بوده و فعالیت انقباضی تشدید یافته‌ای دارند. این سلول‌ها با کشیدن لبه‌های زخم به سمت مرکز در جهت بستن زخم عمل می‌کنند. همچنین فیبروبلاست‌ها و میوفیبروبلاست‌های فعال شده، فعالیت تولیدی خود را افزایش می‌دهند و پروتئین‌های بافت همبند، به ویژه کلاژن و همچنین سایر پروتئین‌های ECM را می‌سازند.

فاکتور رشد تغییر شکل دهنده B (TGF-β) مهم‌ترین سیتوکاین در تولید و رسوب پروتئین‌های بافت همبند است. این سیتوکاین توسط اغلب سلول‌های موجود در بافت جوانه‌ای از جمله ماکروفاژهای فعال شده تولید می‌شود. TGF-β مهاجرت و تکثیر فیبروبلاست‌ها را تحریک می‌کند، تولید کلاژن و فیبرونکتین را افزایش می‌دهد و با مهار متالوپروتئینازها تجزیه ECM را کاهش می‌دهد. TGF-β نه تنها در تشکیل اسکار پس از آسیب دخیل است بلکه در ایجاد فیبروز در ریه، کبد و کلیه به دنبال التهاب مزمن نیز نقش دارد. همچنین TGF-β یک سایتوکاین ضد التهابی است و پاسخ‌های التهابی را محدود کرده و پایان می‌دهد. TGF-β این عمل را با مهارکردن تکثیر لنفوسیت‌ها و فعالیت سایر گلبول‌های سفید به انجام می‌رساند.

با پیشرفت روند بهبودی، فیبروبلاست‌ها به صورت پیش‌رونده‌ای فنوتیپ سازنده‌تری پیدا می‌کنند و بنابراین رسوب ECM افزایش می‌یابد. تولید کلاژن به ویژه برای استقامت



شکل ۲۴-۲. بهبود زخم. (A) بافت جوانه‌ای که در آن عروق خونی متعدد، ادم و ماتریکس خارج سلولی شل دیده می‌شود و گاهی سلول‌های التهابی نیز دارد. کلاژن در رنگ‌آمیزی تری‌کروم رنگ آبی به خود می‌گیرد. کلاژن با حداقل بلوغ را در این نقطه می‌توان دید. (B) اسکار بالغ. کلاژن متراکم (به رنگ آبی در رنگ‌آمیزی تری‌کروم) و کانال‌های عروقی پراکنده را نشان می‌دهد.

بخشیدن به زخم در حال بهبودی ضروری است. تولید کلاژن توسط فیبروبلاست‌ها در اوایل روند بهبودی زخم آغاز می‌شود (روزهای ۳ تا ۵) و بسته به اندازه زخم تا چند هفته ادامه می‌یابد. تجمع خالص کلاژن نه تنها به افزایش تولید آن بلکه به کاهش تجزیه کلاژن نیز بستگی دارد (بعداً توضیح داده می‌شود).

بازآرایی بافت همبند

پس از اینکه اسکار تشکیل شد، در آن بازآرایی رخ می‌دهد تا استحکام آن افزایش یابد و اندازه آن کوچک شود. استحکام زخم در اثر پیوندهای متقاطع کلاژن و افزایش اندازه الیاف کلاژن زیاد می‌شود. علاوه بر این، نوع کلاژن رسوب یافته از کلاژن نوع III تولید شده در ابتدای سیر ترمیم به کلاژن نوع I که ارتجاعی‌تر است تغییر می‌یابد. در زخم‌های پوستی که به خوبی بخیه زده شده‌اند، در عرض ۳ ماه استحکام به میزان ۷۰٪ تا ۸۰٪ پوست طبیعی می‌رسد.

با گذشت زمان، اسکار چروکیده می‌گردد که توسط ماتریکس متالوپروتئیناز‌ها (MMPs) انجام می‌گیرد. علت نامگذاری آنها این است که برای فعالیت آنزیمی خود به یون‌های فلزی (مثل روی) وابسته هستند. MMPها توسط انواع مختلفی از سلول‌ها (فیبروبلاست‌ها، ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها، سلول‌های سینوویال و برخی از سلول‌های اپی‌تلیال) ساخته می‌شوند و تولید و ترشح آنها تحت نظارت عوامل رشد، سیتوکاین‌ها و سایر عوامل است. انواع این آنزیم‌ها عبارتند از: کلاژنازهای بینابینی که کلاژن رشته‌ای را می‌شکنند (MMP-1, -2, -3)، ژلاتینازها (MMP-2, -9) که کلاژن بی‌شکل و فیبرونکتین را تجزیه می‌کنند، و استروملیزین‌ها (MMP-3, 10, -11) که اجزاء مختلف ECM از جمله پروتئوگلیکان‌ها، لامینین، فیبرونکتین و کلاژن بی‌شکل را تجزیه می‌نمایند. MMPs توسط مهارکننده‌های متالوپروتئینازهای اختصاصی بافت (TIMPs) مهار می‌شوند که به وسیله بسیاری از سلول‌های مزانشیمی ساخته می‌شوند و تعادل بین فعالیت MMPs و TIMPs اندازه نهایی و آرایش اسکار را تنظیم می‌کند.

ریخت‌شناسی

- **مشخصه بافت جوانه‌ای تکثیر فیبروبلاست‌ها و مویرگ‌های با دیواره نازک و ظریف در یک ماتریکس خارج سلولی شل است که اغلب با سلول‌های التهابی به ویژه ماکروفاژها آمیخته شده‌اند (شکل ۲۴A-۲). این بافت به صورتی پیش‌رونده در محل آسیب رسوب می‌کند. حجم بافت جوانه‌ای تشکیل شده به اندازه بافت از دست رفته در زخم و به شدت التهاب وابسته است.**
- **اسکار یا فیبروز در بافت‌ها عمدتاً از فیبروبلاست‌های دوکی شکل غیرفعال، باندل‌های کلاژن متراکم، و سایر اجزاء ECM تشکیل شده است (شکل ۲۴B-۲). پاتولوژیست‌ها برای شناسایی اجزاء پروتئینی مختلف در اسکار یا بافت‌های فیبروتیک معمولاً از رنگ‌آمیزی‌های**

اختصاصی استفاده می‌کنند. رنگ‌آمیزی تری‌کروم الیاف کلاژن را شناسایی می‌کند و رنگ‌آمیزی الاستین الیاف ظریف الاستین را مشخص می‌نماید که جزء اصلی بافت انعطاف‌پذیر الاستیک است (رنگ تری‌کروم، همان‌طور که از نامش معلوم است، در واقع از سه رنگ تشکیل شده است که گلبول‌های قرمز را نارنجی، عضله را قرمز و کلاژن را آبی می‌کند). یکی دیگر از پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی که استرومای بافت همبند را در ارگان‌های طبیعی می‌سازد و در اوایل سیر تشکیل اسکار حضور دارد، رتیکولین است که از کلاژن نوع III تشکیل شده و رتیکولین نیز توسط رنگ‌آمیزی اختصاصی قابل تشخیص است.

عواملی که ترمیم بافت را مختل می‌کنند

عواملی که با روند ترمیم تداخل دارند ممکن است برون‌زاد (مثل عفونت) باشند یا به صورت درون‌زاد در بافت آسیب دیده حضور داشته باشند و ممکن است سیستمیک و یا موضعی باشند:

- عفونت یکی از مهم‌ترین علل تأخیر در بهبودی است، که التهاب را طولانی می‌کند و به طور بالقوه باعث افزایش آسیب موضعی بافت می‌شود.
- دیابت یک بیماری متابولیک است که به دلایل مختلف ترمیم بافت را مختل می‌کند (فصل ۱۸) و یک علت سیستمیک مهم برای ترمیم غیرطبیعی زخم به شمار می‌رود.
- وضعیت تغذیه‌ای آثار عمیقی بر روند ترمیم دارد. به عنوان مثال سوءتغذیه پروتئین و کمبود ویتامین C تولید کلاژن را مهار می‌کند و التیام را به تأخیر می‌اندازد.
- گلوکوکورتیکوئیدها (استروئیدها) آثار ضد التهابی دارند و تولید TGF-β را مهار می‌کند. همان‌طور که قبلاً گفته شد، TGF-β سیتوکینی است که باعث تحریک رسوب کلاژن می‌شود. بنابراین در موارد بعد از جراحی تجویز گلوکوکورتیکوئیدها ممکن است از روند بهبود زخم جلوگیری کند. از سوی دیگر گاهی در عفونت‌های قرنیه ممکن است گلوکوکورتیکوئیدها هم (همراه با آنتی‌بیوتیک‌ها) تجویز شوند تا احتمال کاهش بینایی در اثر رسوب کلاژن کاهش یابد.
- عوامل مکانیکی مانند افزایش فشار موضعی یا پیچ‌خوردگی ناشی از حرکت ممکن است باعث جداشدن (از هم گسیختگی) زخم‌ها گردد.
- خون‌رسانی ضعیف نیز، چه ناشی از آرتریواسکلروز و دیابت و چه در اثر انسداد تخلیه وریدی (مثلاً در وریدهای واریسی)، التیام را مختل می‌کند.
- اجسام خارجی مانند قطعات فولاد، شیشه یا حتی استخوان مانع التیام می‌شوند.

مثال‌های بالینی از ترمیم غیرطبیعی زخم و ایجاد اسکار

عوارض ترمیم بافت می‌تواند ناشی از اختلال در هر یک از اجزاء اساسی این فرآیند باشند که عبارتند از تشکیل اسکار ناکافی، رسوب بیش از حد اجزاء ترمیم و ایجاد جمع‌شدگی[1].

نقص در التیام: زخم‌های مزمن

زخم‌های مزمن در بسیاری از وضعیت‌های بالینی دیده می‌شوند و ناشی از عوامل موضعی یا سیستمیک که در روند ترمیم زخم تداخل ایجاد می‌کنند، هستند. در ادامه به برخی از مثال‌های شایع اشاره شده است.

- زخم‌های وریدی اندام تحتانی[2] (شکل ۲-۲۵A) اغلب در افراد مسن در اثر هیپرتانسیون وریدی مزمن ایجاد می‌شوند و ممکن است ناشی از واریس شدید وریدی و یا نارسایی احتقانی قلب باشند. این زخم‌ها به دلیل اکسیژن‌رسانی ناکافی به موضع، التیام نمی‌یابند.
- زخم‌های شریانی[3] (شکل ۲-۲۵B) در افراد دچار آترواسکلروز شریان‌های محیطی به ویژه در همراهی با دیابت ایجاد می‌شوند. ایسکمی ناشی از اختلال عروقی با ترمیم تداخل دارد و منجر به نکروز پوست و بافت‌های زیر آن می‌شود. این ضایعات ممکن است دردناک باشند.
- زخم‌های دیابتی (شکل ۲-۲۵C) اندام‌های تحتانی و به ویژه پاها را مبتلا می‌کنند. نکروز بافتی و عدم التیام ناشی از بیماری عروق کوچک است که سبب ایسکمی، نوروپاتی، و عفونت‌های ثانویه می‌شود. در بررسی بافت‌شناسی، این ضایعات با زخم اپی‌درمی (شکل ۲-۲۵E) و با تشکیل بافت جوانه‌ای وسیع در درم زیرین مشخص می‌شوند (شکل ۲-۲۵F).

1- Contracture
2- Venous leg ulcers
3- Arterial ulcers

شکل ۲۵-۲. زخم‌های مزمن که نشان‌دهنده اختلال در التیام زخم هستند (A-D) نمای ظاهری زخم‌های پوستی. (A) زخم وریدی ساق پا؛ (B) زخم شریانی با نکروز بافتی وسیع‌تر؛ (C) زخم دیابتی؛ و (D) زخم فشاری. (E-F) نمای بافت‌شناسی یک زخم دیابتی. (E) دهانه زخم؛ (F) التهاب مزمن و بافت جوانه‌ای.

- زخم‌های فشاری[1] (شکل ۲۵D-۲) نواحی از زخم پوستی و نکروز بافت‌های زیرین آن هستند که در اثر فشار طولانی مدت بافت‌ها بر روی استخوان ایجاد می‌شوند. به عنوان مثال، در افرادی که محدود به بستر[2] می‌باشند. این ضایعات بر اثر فشار مکانیکی و ایسکمی موضعی ایجاد می‌شوند.

در برخی از موارد عدم التیام ممکن است منجر به گسیختگی یا پارگی زخم شود. این اتفاق اگرچه چندان شایع نیست ولی بیش از همه پس از جراحی‌های شکمی رخ می‌دهد و ناشی از افزایش فشار شکمی مثلاً در اثر استفراغ، سرفه یا ایلئوس می‌باشد که باعث ایجاد فشار مکانیکی بر روی زخم شکم و پارگی زخم می‌شوند.

تشکیل اسکار بیش از حد

تشکیل بیش از حد اجزاء فرآیند ترمیم، می‌تواند سبب ایجاد اسکار هیپرتروفیک و کلوئید شود. این نوع اسکار معمولاً رشد سریعی دارد و حاوی میوفیبروبلاست‌های فراوان است ولی تمایل دارد که در طی چند ماه پسرفت کند. اسکارهای هیپرتروفیک عموماً پس از آسیب‌های حرارتی یا تروماتیک ایجاد می‌شوند که لایه‌های عمقی درم را درگیر می‌کنند. اگر بافت اسکار فراتر از مرزهای زخم اولیه رشد کند و پسرفت نکند کلوئید[3] نامیده می‌شود (شکل ۲۶-۲). به نظر می‌رسد افراد خاصی، مستعد تشکیل کلوئید هستند.

انقباض زخم، جزء مهمی از روند التیام طبیعی به شمار می‌رود. شکل تشدید شده این فرآیند باعث ایجاد جمع‌شدگی[4] می‌گردد و بدشکلی‌هایی در زخم و بافت‌های اطراف آن ایجاد

1- Pressure sores
2- Bedridden
3- Keloid
4- Contracture

شکل ۲۶-۲. کلوئید. کلوئید بر روی پوست روشن می‌تواند به صورت اریتم به نظر آید (A) یا به صورت هایپرپیگمانته بر روی پوست تیره‌تر (B). (C) نمای میکروسکوپی کلوئید. به رسوب بافت همبندی ضخیم در درم توجه کنید.

می‌کند. کف دست‌ها، کف پاها و قدام قفسه سینه به ویژه مستعد ایجاد جمع‌شدگی هستند. جمع‌شدگی‌ها به طور شایعی پس از سوختگی‌های جدی ایجاد می‌شوند و می‌توانند حرکت مفاصل را مختل کنند.

فیبروز در اعضای پارانشیمی

واژه "فیبروز" برای بیان رسوب بیش از حد کلاژن و سایر اجزاء ECM در بافت به کار می‌رود. واژه‌های "اسکار" و "فیبروز" اغلب به جای هم به کار می‌روند، ولی "فیبروز" معمولاً به رسوب غیرطبیعی کلاژن اشاره دارد که در جریان بیماری‌های مزمن در اعضای داخلی رخ می‌دهد. مکانیسم‌های اساسی فیبروز مشابه تشکیل اسکار در پوست در جریان ترمیم بافت است. فیبروز توسط محرک‌های آسیب‌رسان پایدار نظیر عفونت‌های مزمن و واکنش‌های ایمونولوژیک ایجاد می‌شود. فیبروز ممکن است باعث اختلال شدید در عملکرد عضو و حتی نارسایی عضو گردد. همان‌طور که قبلاً ذکر شد، سیتوکاین اصلی دخیل در فیبروز TGF-β است. ولی بقیه سیتوکین‌ها مثل IL-13 هم که توسط لنفوسیت‌های T تولید می‌شوند، می‌توانند مشارکت کنند (شکل ۲۲-۲).

اختلالات فیبروتیک شامل بیماری‌های مزمن و ناتوان کننده مختلفی هستند نظیر سیروز کبدی، اسکلروز سیستمیک (اسکلرودرمی)، بیماری‌های فیبروز دهنده ریه (فیبروز ایدیوپاتیک ریه، پنوموکونیوزها، و فیبروز ریوی ناشی از دارو یا پرتوتابی)، بیماری کلیوی مرحله آخر[1] و پریکاردیت فشارنده. این بیماری‌ها در فصول مربوطه در این کتاب مورد بحث قرار خواهند گرفت. از آنجا که در این بیماری‌ها، فیبروز علت اصلی اختلال عملکرد اعضاء به شمار می‌رود، تمایل زیادی برای تولید داروهای ضد فیبروز وجود دارد.

خلاصه

ویژگی‌های کلی و علل التهاب

- التهاب یک پاسخ دفاعی مفید میزبان در برابر عوامل مهاجم خارجی و بافت نکروزه است ولی خودش هم می‌تواند باعث آسیب بافت گردد.
- اجزای اصلی التهاب، واکنش عروقی و پاسخ سلولی هستند که هر دو از طریق مواد واسطه‌ای که از پروتئین‌های پلاسما و سلول‌های مختلف مشتق می‌شوند، فعال می‌گردند.
- پاسخ التهابی را می‌توان به ۵ مرحله تقسیم کرد: ۱) شناسایی عامل آسیب‌رسان ۲) فراخوانی گلبول‌های سفید، ۳) برطرف کردن عامل آسیب‌رسان ۴) تنظیم (اتمام) پاسخ و ۵) ترمیم
- علل التهاب عبارتند از عفونت‌ها، نکروز بافت، اجسام خارجی، تروما، و واکنش‌های ایمنی.
- سلول‌های اپی‌تلیال، ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک بافتی، گلبول‌های سفید و سایر انواع سلول‌ها، گیرنده‌هایی را بیان می‌کنند که حضور میکروب و سلول‌های نکروزه را حس می‌کنند. پروتئین‌های در گردش، میکروب‌هایی که وارد خون شده‌اند را شناسایی می‌نمایند.

1- End-stage kidney disease

● پیامد التهاب حاد یا به صورت برطرف شدن عامل آسیب‌رسان و به دنبال آن کاهش واکنش التهابی و ترمیم بافت آسیب دیده است و یا اینکه آسیب پایدار منجر به التهاب مزمن می‌شود.

واکنش‌های عروقی در جریان التهاب حاد

● اتساع عروقی با کمک واسطه‌های التهابی ایجاد می‌شود و علت آن اریتم و استاز جریان خون می‌باشد.

● افزایش نفوذپذیری عروق با واسطه عوامل زیر ایجاد می‌شود: هیستامین، کینین‌ها و سایر واسطه‌هایی که سبب ایجاد فواصلی بین سلول‌های اندوتلیال می‌گردند؛ یا با آسیب مستقیم اندوتلیوم و یا آسیب با واسطه لوکوسیت‌ها ایجاد می‌شود.

● افزایش نفوذپذیری عروق باعث می‌شود که پروتئین‌های پلاسما و لوکوسیت‌ها که واسطه‌های دفاعی میزبان هستند به محل عفونت یا آسیب بافت وارد شوند. مایع نشت کرده از عروق خونی (اگزوداسیون) منجر به ایجاد ادم می‌گردد.

● عروق لنفاوی و گره‌های لنفاوی نیز در التهاب درگیر هستند و معمولاً دچار قرمزی (عروق) و تورم (گره لنفاوی) می‌شوند.

فراخوانی گلبول‌های سفید به محل التهاب

● گلبول‌های سفید از خون به داخل بافت خارج عروقی (جایی که پاتوژن‌های عفونی یا بافت‌های آسیب دیده قرار دارند) فرا خوانده می‌شوند، به محل عفونت یا آسیب بافتی مهاجرت می‌کنند و به منظور انجام عملکرد خود، فعال می‌گردند.

● فراخوانی گلبول‌های سفید یک فرآیند چند مرحله‌ای است و شامل مراحل زیر می‌باشد: اتصال سست و غلتیدن روی اندوتلیوم (با واسطه سلکتین‌ها)، اتصال محکم به اندوتلیوم (با واسطه اینتگرین‌ها)، و مهاجرت از فضاهای بین سلول‌های اندوتلیال.

● سایتوکاین‌های مختلفی باعث بیان سلکتین‌ها و لیگاندهای اینتگرین روی سطح اندوتلیوم (IL-1, TNF)، افزایش میل ترکیبی اینتگرین به لیگاندهایش (کموکاین‌ها)، و تسهیل حرکت جهت‌دار گلبول‌های سفید (باز هم کموکاین‌ها) می‌شوند. ماکروفاژهای بافتی و سایر سلول‌هایی که به پاتوژن یا بافت‌های آسیب‌دیده، پاسخ می‌دهند، بسیاری از این سیتوکاین‌ها را تولید می‌کنند.

● نوتروفیل‌ها در اوایل ارتشاح التهابی غالب هستند و در مراحل بعدی توسط مونوسیت‌ها که به ماکروفاژهای بافتی تمایز می‌یابند، جایگزین می‌گردند.

فعال‌سازی گلبول‌های سفید و از بین بردن عوامل آسیب‌رسان

● گلبول‌های سفید می‌توانند میکروب‌ها و بقایای سلول‌های مرده را با فاگوسیتوز و سپس تخریب‌شان در فاگولیزوزوم‌ها از بین ببرند.

● تخریب، با کمک رادیکال‌های آزاد (NO, ROS) تولید شده در گلبول‌های سفید فعال و نیز توسط آنزیم‌های گرانولی انجام می‌شود.

● نوتروفیل‌ها می‌توانند محتوای هسته‌ای خود را به خارج بفرستند و شبکه‌های خارج سلولی تشکیل دهند که میکروب‌ها را به دام انداخته و تخریب می‌کنند.

● آنزیم‌ها و ROS ممکن است به محیط خارج سلولی نیز آزاد شوند و آسیب بافتی ایجاد کنند.

● مکانیسم‌هایی که باعث حذف میکروب‌ها و بقایای سلول‌های مرده می‌شوند (نقش فیزیولوژیک التهاب) توانایی آسیب به بافت‌های طبیعی را نیز دارند (نتایج پاتولوژیک التهاب).

واسطه‌های التهاب

● آمین‌های وازواکتیو به ویژه هیستامین: اتساع عروقی و افزایش نفوذپذیری عروقی.

● متابولیت‌های اسید آراشیدونیک (پروستاگلاندین‌ها و لکوترین‌ها): انواع مختلفی دارند و در واکنش‌های عروقی، کموتاکسی گلبول‌های سفید و سایر واکنش‌های التهابی دخیلند. لیپوکسین‌ها آنتاگونیست آنها هستند.

● سیتوکاین‌ها: پروتئین‌هایی که توسط بسیاری از انواع سلول‌ها ساخته می‌شوند. معمولاً در فاصله کوتاهی اثر می‌کنند و آثار مختلفی دارند که عمدتاً شامل فراخوانی گلبول‌های سفید و مهاجرت آنها است. سیتوکاین‌های اصلی در التهاب حاد عبارتند از TNF، IL-1 و کموکاین‌ها.

● پروتئین‌های کمپلمان: فعال‌سازی سیستم کمپلمان توسط میکروب‌ها یا آنتی‌بادی‌ها باعث تولید محصولات متعدد

حاصل از شکست کمپلمان می‌شود که مسئول کموتاکسی گلبول‌های سفید، اپسونیزاسیون و فاگوسیتوز میکروبها و سایر ذرات و کشتن سلولی می‌باشند.

- کینین‌ها: از شکست پروتئولیتیک پیش‌سازها منشأ می‌گیرند. کینین‌ها واسطه واکنش‌های عروقی و درد هستند.

نماهای ریخت‌شناسی التهاب

- التهاب سروز با تجمع اگزودای غنی از پروتئین در حفرات و فضاهای بدن به علت نکروز بافتی ایجاد می‌شوند.
- التهاب فیبرینی با تشکیل فیبرین معمولاً بر روی سطوح ارگان‌ها مثل قلب و ریه ایجاد می‌شود.
- التهاب چرکی با تشکیل چرک که شامل سلول‌های مرده، نوتروفیل‌ها و میکروب‌ها می‌باشد، مشخص می‌شود و عمدتاً توسط عفونت‌های باکتریال ایجاد می‌شود. آبسه یک التهاب چرکی موضعی می‌باشد.
- زخم یک ناپیوستگی در اپی‌تلیوم همراه با التهاب حاد و مزمن زمینه‌ای می‌باشد.

التهاب مزمن

- التهاب مزمن پاسخ طول کشیده میزبان نسبت به محرک‌های پایدار است.
- التهاب مزمن به وسیله میکروب‌هایی که در برابر از بین‌رفتن مقاوم هستند، پاسخ‌های ایمنی علیه آنتی‌ژن‌های خودی و محیطی، و در اثر بعضی از مواد سمی (مثل سیلیکا) ایجاد می‌شود و مکانیسم زمینه‌ای بسیاری از بیماری‌های مهم می‌باشد.
- التهاب مزمن با حضور همزمان التهاب، آسیب بافت، تلاش برای ترمیم با ایجاد اسکار و پاسخ ایمنی مشخص می‌شود.
- ارتشاح سلولی در التهاب مزمن شامل ماکروفاژها، لنفوسیت‌ها، پلاسماسل‌ها و سایر گلبول‌های سفید می‌باشد.
- التهاب مزمن با واسطه سیتوکاین‌های تولید شده توسط ماکروفاژها و لنفوسیت‌ها (مخصوصاً لنفوسیت‌های T) ایجاد می‌شود. تعامل متقابل بین این سلول‌ها باعث تقویت و تداوم پاسخ التهابی می‌گردد.
- التهاب گرانولومی، الگوی ریخت‌شناسی خاصی از التهاب مزمن است که در اثر فعال‌سازی سلول‌های T و ماکروفاژها در پاسخ به عواملی که نسبت به از بین رفتن مقاوم هستند، ایجاد می‌شود و مشخصه آن تجمع ماکروفاژهایی است که نمای اپی‌تلوئید کسب کرده‌اند. سل، عفونت‌های قارچی و سیفیلیس می‌توانند این نوع التهاب را ایجاد کنند.

آثار سیستمیک التهاب

- تب: سایتوکاین‌ها (TNF و IL-1) باعث تحریک تولید پروستاگلاندین‌ها در هیپوتالاموس می‌گردند.
- لکوسیتوز: به علت آزادشدن سلول‌ها از مغز استخوان ایجاد می‌شود. سایتوکاین‌ها (عوامل تحریک کننده تشکیل کلونی) باعث تحریک تولید گلبول‌های سفید از پیش‌سازهای آنها در مغز استخوان می‌گردند.
- تولید پروتئین‌های فاز حاد: پروتئین واکنش‌دهندهٔ C و سایر موارد؛ تولید آنها به وسیله سایتوکاین‌ها (IL-6 و سایر سیتوکاین‌ها) که بر سلول‌های کبدی عمل می‌کنند، تحریک می‌گردد.
- در جریان بعضی عفونت‌های شدید، شوک سپتیک: افت فشارخون، انعقاد منتشر داخل عروقی و اختلالات متابولیک، به علت افزایش سطح TNF و سایر سیتوکاین‌ها اتفاق می‌افتد.

ترمیم از طریق بازسازی

- بافت‌های مختلف تشکیل شده‌اند از: سلول‌هایی که دائماً در حال تقسیم هستند (اپی‌تلیوم‌ها، بافت‌های خون‌ساز)، سلول‌هایی که در حالت طبیعی خاموشند و قابلیت تکثیر دارند (اغلب ارگان‌های پارانشیمی) و سلول‌های غیرقابل تقسیم (نورون‌ها، عضله اسکلتی و قلبی). ظرفیت بازسازی یک بافت به پتانسیل تکثیری سلول‌های تشکیل دهنده آن وابسته است.
- تکثیر سلولی توسط عوامل رشد و تعاملات سلول با ماتریکس خارج سلولی تحریک می‌شود.
- بازسازی کبد مثال کلاسیک ترمیم از طریق بازسازی است که توسط سیتوکاین‌ها و عوامل رشد تحریک می‌شود. این مواد در پاسخ به از دست رفتن توده کبد و التهاب تولید می‌شوند. در شرایط مختلف، ممکن است بازسازی از طریق تکثیر هپاتوسیت‌های باقی‌مانده و یا تمایز سلول‌های بنیادی صورت گیرد.

ترمیم با تشکیل اسکار

- اگر بافت آسیب دیده قادر به بازسازی نباشد یا اگر چارچوب ساختاری بافت آسیب دیده باشد به طوری که بازسازی قابل انجام نباشد، ترمیم با جایگزینی بافت همبند و تشکیل اسکار رخ می‌دهد.
- مراحل اصلی در ترمیم با تشکیل اسکار عبارتند از تشکیل لخته، التهاب، آنژیوژنز و تشکیل بافت جوانه‌ای، مهاجرت و تکثیر فیبروبلاست‌ها، تولید کلاژن و بازآرایی بافت همبند.
- ماکروفاژها در تنظیم فرآیند ترمیم نقشی حیاتی دارند و عمل خود را از طریق نابود کردن عوامل آسیب‌رسان و تولید سیتوکاین‌ها و عوامل رشدی انجام می‌دهند که تکثیر انواع سلول‌های دخیل در ترمیم را تحریک می‌کنند.
- TGF-β یک عامل فیبروژنیک قوی است. رسوب ECM به تعادل بین عوامل فیبروژنیک، ماتریکس متالوپروتئینازهای (MMPs) تجزیه کننده ECM مهارکننده‌های بافتی MMPها (TIMPs) بستگی دارد.

جنبه‌های آسیب شناختی بالینی ترمیم بافتی

- زخم‌های پوستی می‌توانند با جوش‌خوردن اولیه (ترمیم اولیه) یا جوش‌خوردن ثانویه (ترمیم ثانویه)، التیام یابند. در جریان التیام ثانویه، اسکار وسیع‌تر و انقباض زخم بیشتر است.
- التیام زخم می‌تواند تحت تأثیر شرایط مختلف به ویژه عفونت و دیابت تغییر کند. نوع، حجم و محل آسیب نیز عوامل مهمی هستند که در فرایند التیام مؤثرند.
- تولید بیش از حد کلاژن می‌تواند منجر به تولید کلوئید در پوست گردد.
- تحریک مداوم تولید کلاژن در بیماری‌های التهابی مزمن منجر به فیبروز بافت می‌شود و اغلب با از دست دادن وسیع بافت و اختلال عملکرد همراه است.

■ تست‌های آزمایشگاهی

تست	مقدار مرجع	پاتوفیزیولوژی / ارتباط بالینی
شمارش سلول‌های خونی		فصل ۱۰ را ببینید.
پروتئین واکنش دهنده- C (CRP)، سرم	≥ ۸mg/dL	CRP یک واکنش دهنده فاز حاد است که به عنوان اپسونین عمل می‌کند. در التهاب حاد، IL-6 باعث تحریک تولید CRP از هپاتوسیت‌ها می‌شود. CRP یک نشانگر حساس ولی غیراختصاصی التهاب است. CRP در بسیاری از موارد بیماری‌های حاد و شرایط التهابی افزایش می‌یابد (مثل عفونت باکتریال، انفارکتوس میوکارد). درجات بالای CRP پلاسما با افزایش خطر بیماری‌های قلبی مزمن و سکته همراه است، احتمالاً علت آن پاسخ التهابی مرتبط با آترواسکلروز می‌باشد.
سرعت رسوب گلبول‌های قرمز (ESR) به روش وسترگرین	مردان: ۰-۲۲ mm/hr زنان: ۰-۲۹ mm/hr	در افراد سالم، غشای سلول‌های قرمز با بار منفی، از تجمع گلبول‌های قرمز جلوگیری می‌کند. در زمینه التهاب، ایمونوگلبولین‌های با بار مثبت و پروتئین‌های فاز حاد (مثل پروترومبین، پلاسمینوژن، فیبرینوژن، پروتئین واکنش دهنده C) به غشای سلول متصل شده و بار منفی را خنثی می‌کنند و باعث جمع‌شدن در ستون‌هایی می‌شوند (تشکیل رولو). این تجمعات بزرگ نسبت به سلول‌های قرمز منفرد سریع‌تر رسوب می‌کنند و باعث افزایش مقدار ESR می‌شوند. ESR در شرایط مختلفی افزایش می‌یابد مانند عفونت‌ها، التهاب مزمن، حاملگی، بدخیمی، بیماری‌های کلیوی مرحله انتهایی و سندرم نفروتیک

۳

اختلالات همودینامیک، ترومبوآمبولی و شوک

مطالب فصل

پرخونی و احتقان
ادم
افزایش فشار هیدروستاتیک
کاهش فشار اسموتیک پلاسما
انسداد لنفاوی
احتباس آب و سدیم
خونریزی
هموستاز و ترومبوز
هموستاز
پلاکت‌ها
فاکتورهای انعقادی
اندوتلیال
ترومبوز
آسیب اندوتلیال
جریان خون غیرطبیعی
وضعیت بیش‌انعقادی
سرنوشت ترومبوز
انعقاد منتشر داخل رگی (DIC)
آمبولی
ترومبوآمبولی ریوی
ترومبوآمبولی سیستمیک
آمبولی چربی
آمبولی مایع آمنیوتیک
آمبولی هوا
انفارکتوس
عواملی که ایجاد انفارکت را تحت تأثیر قرار می‌دهند
شوک
پاتوژنز شوک سپتیک
مراحل شوک

سلامت سلول‌ها و بافت‌ها وابسته به جریان خون است که اکسیژن و مواد غذایی را حمل می‌کند و مواد زاید حاصل از متابولیسم را دفع می‌نماید. در شرایط طبیعی، هنگامی که خون از بستر مویرگی عبور می‌کند، جابجایی خالص آب و الکترولیت‌ها به داخل بافت‌ها اندک است (در ادامه بحث خواهد شد). در شرایط پاتولوژیکی که باعث تغییر در عملکرد اندوتلیوم، افزایش فشار هیدروستاتیک عروقی یا کاهش محتوای پروتئینی پلاسما، می‌شود، این تعادل معمولاً بهم می‌خورد و "ادم" (یعنی تجمع مایع در بافت‌ها ناشی از خروج خالص آب به فضای خارج عروقی) ایجاد می‌گردد. بسته به محل و شدت آن، ادم ممکن است آثار کم اهمیت یا چشمگیری داشته باشد. در اندام تحتانی، تنها ممکن است باعث شود که فرد در انتهای یک روز کم تحرک احساس تنگی در کفش خود داشته باشد. با این وجود مایع ادم در ریه می‌تواند آلوئول‌ها را پر کند و هیپوکسی تهدیدکننده حیات ایجاد نماید.

تروما، دائماً تمامیت ساختاری عروق خونی را دچار اختلال می‌کند. "هموستاز"[1] فرآیند لخته‌شدن خون است که به دنبال آسیب عروقی ایجاد می‌شود. هموستاز ناکافی منجر به

1- Hemostasis

خونریزی[1] می‌شود (خونریزی بیش از اندازه)، که می‌تواند خون‌رسانی ناحیه‌ای بافت را مختل کند و در صورتی که شدید و سریع باشد ممکن است به افت فشارخون، شوک و مرگ منجر شود. در مقابل، انعقاد نابجا (ترومبوز)، یا مهاجرت لخته‌ها در سیستم عروقی (آمبولی) می‌تواند باعث انسداد عروق خونی و مرگ ایسکمیک سلول (انفارکتوس) گردد. به ویژه، ترومبوآمبولی زمینه‌ساز سه علت عمده بیماری و مرگ می‌باشد که عبارتند از: انفارکتوس میوکارد، آمبولی ریه و حوادث عروقی مغز (سکته مغزی).

با این مقدمه، مبحث اختلالات همودینامیک را با شرح وضعیت‌هایی آغاز می‌کنیم که سبب افزایش حجم خون به صورت موضعی یا سیستمیک می‌شوند.

پرخونی و احتقان

هر دو واژه پرخونی[2] و احتقان[3] به افزایش حجم خون در بافت اشاره می‌کنند ولی هر یک مکانیسم زمینه‌ساز متفاوتی دارند. پرخونی، فرآیندی فعال است و ناشی از اتساع آرتریولی و افزایش جریان خون ورودی می‌باشد که مثلاً در محل التهاب یا در ماهیچه اسکلتی هنگام ورزش مشاهده می‌شود. بافت پرخون به دلیل پرشدن از خون اکسیژن‌دار قرمزتر از حالت طبیعی است. احتقان فرآیندی غیرفعال است که ناشی از اختلال در خروج خون وریدی از بافت می‌باشد. احتقان در نارسایی قلبی به صورت سیستماتیک و در اثر انسداد وریدی به صورت موضعی رخ می‌دهد. بافت‌های محتقن رنگ غیرطبیعی قرمز مایل به آبی (سیانوز) پیدا می‌کنند که به نظر می‌رسد ناشی از تجمع هموگلوبین فاقد اکسیژن در بافت‌های درگیر است. در احتقان مزمن طولانی مدت، خونرسانی ناکافی به بافت و هیپوکسی پایدار می‌تواند باعث مرگ سلول‌های پارانشیمی و فیبروز ثانویه بافت گردد. بالارفتن فشار داخل عروقی سبب ادم و پارگی مویرگ‌ها شده و خونریزی‌های کانونی ایجاد می‌کند.

ریخت‌شناسی

سطح برش بافت‌های پرخون یا محتقن، به طور معمول مرطوب است و تراوشات خونی دارد. از نظر میکروسکوپی **احتقان حاد ریوی** با انباشته‌شدن خون در مویرگ‌های آلوئولی مشخص می‌شود و همراه با آن درجات متغیری از ادم دیواره‌های آلوئولی و خونریزی داخل آلوئولی وجود دارد.

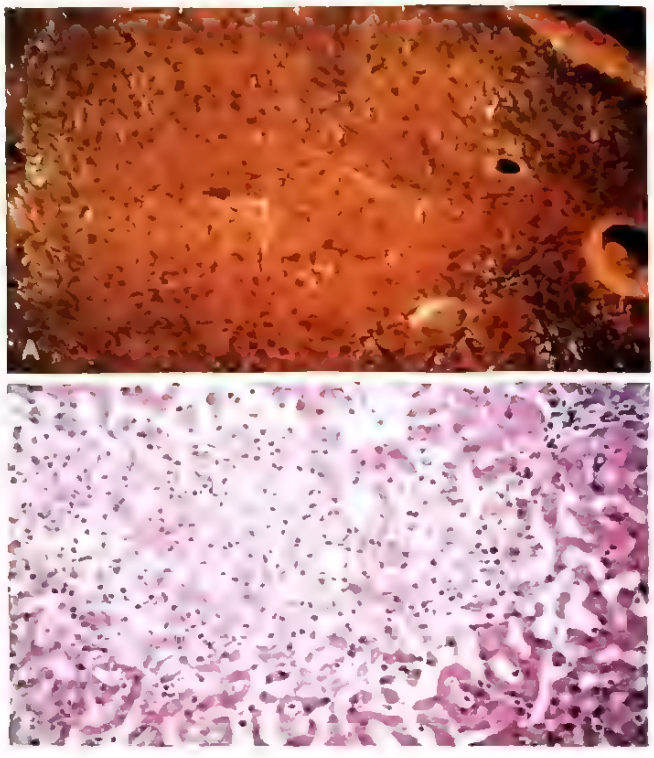
در **احتقان مزمن ریوی**، دیواره‌ها ضخیم و فیبروتیک می‌شوند و فضاهای آلوئولی ممکن است حاوی تعداد زیادی ماکروفاژ مملو از هموسیدرین (**"سلول‌های نارسایی قلبی"** شکل ۱-۳) باشند که در اثر فاگوسیتوز گلبول‌های قرمز ایجاد شده‌اند. در **احتقان حاد کبدی**، ورید مرکزی و سینوزوئیدها توسط خون متسع می‌شوند و هپاتوسیت‌های مرکزی ممکن است دچار نکروز شوند، امّا هپاتوسیت‌های اطراف پورت به دلیل نزدیکی به آرتریول‌های کبدی هیپوکسی کمتری را تحمل کرده و ممکن است فقط دچار تغییر چربی شوند. در **احتقان مزمن کبدی غیرفعال**[4]، مناطق مرکزی لوبول‌های کبدی، در نمای ظاهری محتقن، قهوه‌ای مایل به قرمز و مختصری فرورفته هستند (به دلیل نکروز و از دست‌رفتن سلول‌ها) و در مقایسه با نواحی محیطی لوبول کبدی که برنزه و گاه چرب می‌باشند، مشخص‌تر به نظر می‌رسند (**کبد جوز هندی**[5]) (**شکل ۱A,B-۳**).

ادم

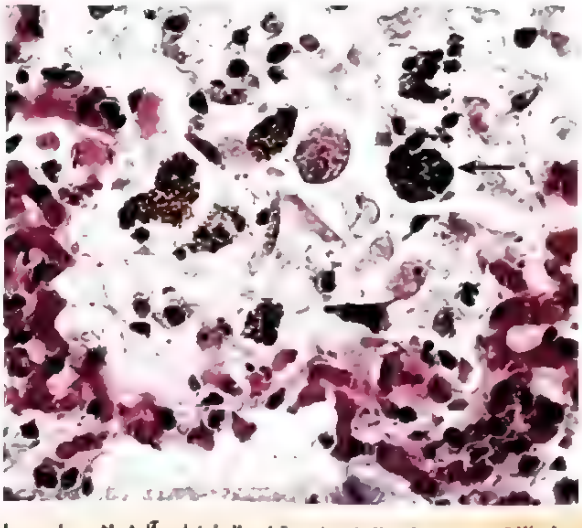
تقریباً ۶۰٪ وزن بدون چربی بدن را آب تشکیل می‌دهد که دو سوم آن داخل سلولی است. قسمت عمده مابقی آب در بخش خارج سلولی می‌باشد که عمدتاً به شکل مایع بینابینی است. تنها ۵ درصد کل آب بدن به شکل پلاسمای خون می‌باشد. همان طور که قبلاً ذکر شد، ادم به معنی تجمع مایع بینابینی در داخل بافت‌ها است. همچنین مایع خارج عروقی ممکن است در حفرات بدن تجمع یابد که در مجموع به این تجمعات، افیوژن[6]، گفته می‌شود. مثال‌های آن عبارتند از افیوژن درحفره پلورال (هیدروتورا کس)، حفره پریکارد (هیدروپریکارد) یا حفره صفاقی (هیدروپریتونئوم یا آسیت). آناسارک[7]، ادم شدید و منتشر همراه با تورم شدید بافت‌های زیر جلدی و تجمع مایع در حفرات بدن است.

جدول ۱-۳ علل عمده ادم را نشان می‌دهد. در التهاب، ادم به علت افزایش نفوذپذیری عروقی ایجاد می‌شود (فصل ۲). علل غیرالتهابی ادم در مباحث بعدی توضیح داده می‌شود.

1- hemorrhage
2- Hyperemia
3- Congestion
4- Chronic passive congestion of liver
5- Nutmeg liver
6- Effusion
7- Anasarca



شکل ۱-۳. کبد دچار احتقان مزمن غیرفعال و نکروز هموراژیک. A. در این نمونه حاصل از اتوپسی، نواحی مرکزی قرمز و مختصری فرورفته هستند و در مقایسه، پارانشیم اطراف آنها قابل حیات و به رنگ برنزه است که الگوی "کبد جوز هندی" را ایجاد می‌کند (علت این نام‌گذاری شباهت آن با سطح برش جوز هندی است) B. نمای میکروسکوپی، نکروز مرکز لبولی کبد همراه با خون‌ریزی و سلول‌های التهابی پراکنده را نشان می‌دهد.



شکل ۱-۳. سلول‌های "نارسایی قلبی". فضای آلوئولار حاوی مایع صورتی رنگ ادم و "سلول‌های نارسایی قلبی" است. ماکروفاژها با رنگدانه هموسیدرین قهوه‌ای رنگ (*پیکان*) از گویچه‌های قرمز فاگوسیت شده که از مویرگ‌های محتقن خارج شده‌اند، مشتق می‌شوند.

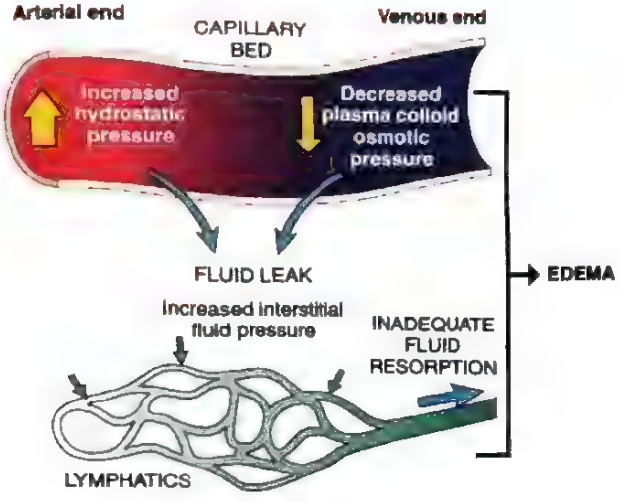
شکل ۲-۳. ادم حجیم و الفانتیازیس (پای شبیه فیل) که به علت فیلاریازیس اندام ایجاد شده است.

جابجایی مایع بین فضاهای عروقی و بینابینی عمدتاً تحت‌تأثیر دو نیروی متقابل است: فشار هیدرواستاتیک عروقی و فشار اسمزی کلوئید که از پروتئین‌های پلاسما ناشی می‌شود. در حالت طبیعی، خروج مایع ناشی از فشار هیدروستاتیک انتهای آرتریولی جریان خون تقریباً با ورود آن در انتهای وریدی به علت فشار اسمزی تقریباً در تعادل است. خروج خالص مایع اندک به داخل فضای بینابینی توسط عروق لنفاتیک تخلیه شده و از طریق مجرای توراسیک به جریان خون وارد شده و بافت‌ها را "خشک" نگه می‌دارد. افزایش فشار هیدروستاتیک یا کاهش فشار اسمزی کلوئید هر دو می‌توانند باعث افزایش جابجایی مایع به سمت فضای بینابینی شوند (شکل ۲-۳) و اگر از ظرفیت تخلیه لنفاتیک‌ها فراتر رود، منجر به ادم می‌شود.

مایع ادم که به دلیل افزایش فشار هیدروستاتیک یا کاهش فشار کلوئید داخل عروقی تجمع می‌یابد، به طور معمول یک ترانسودای کم پروتئین است. برعکس، در ادم التهابی به علت افزایش نفوذپذیری عروقی، مایع ادم یک اگزودای غنی از پروتئین می‌باشد. در ادامه درباره علل مختلف ادم بحث می‌کنیم.

جدول ۱-۳. علل ادم

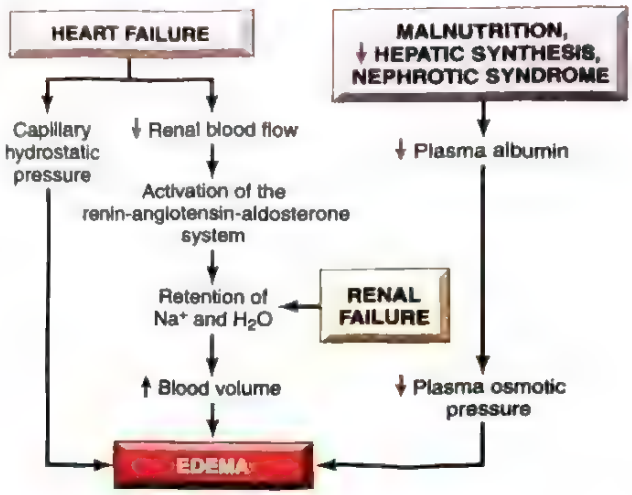
افزایش فشار هیدروستاتیک
اختلال بازگشت وریدی
نارسایی احتقانی قلب
پریکاردیت فشارنده
سیروز کبدی
انسداد یا فشردگی وریدی
ترومبوز
فشار خارجی (مثلاً توده)
بی‌حرکتی اندام تحتانی همراه با پایین قرارگرفتن اندام به مدت طولانی
اتساع آرتریولی
حرارت
اختلال تنظیمی نوروهومورال
کاهش فشار اسمزی پلاسما (هیپوپروتئینمی)
گلومرولوپاتی‌های از دست‌دهنده پروتئین (سندرم نفروتیک)
کاهش ساخت پروتئین (مثلاً بیماری کبدی پیشرفته)
سوءتغذیه
گاستروانتروپاتی از دست‌دهنده پروتئین
انسداد لنفاتیک
التهابی
نئوپلاسم
پس از جراحی
پس از پرتوتابی
احتباس سدیم
دریافت بیش از حد نمک همراه با نارسایی کلیوی
کاهش دفع کلیوی سدیم
کاهش خون‌رسانی کلیوی
افزایش ترشح رنین ـ آنژیوتنسین ـ آلدوسترون
التهاب
التهاب حاد
التهاب مزمن
آنژیوژنز



شکل ۲-۳. عوامل مؤثر بر جابه‌جایی مایع در دو طرف دیوارهٔ مویرگ‌ها. به طور طبیعی نیروهای اسمزی و هیدروستاتیک مویرگی در حال تعادل هستند، به طوری که جابه‌جایی خالص مایع به داخل فضای بینابینی به میزان اندکی وجود دارد. اگر فشار هیدرواستاتیک افزایش پیدا کند و یا فشار اسمزی کاهش پیدا کند، ورود مایع به بافت بینابینی افزایش می‌یابد. لنفاتیک‌های بافت، بیشتر حجم مایع اضافی را از طریق مجرای توراسیک به گردش خون باز می‌گردانند. اگر حجم این مایع بینابینی از توانایی لنفاتیک‌ها فراتر رود نتیجه آن ادم بافتی است.

افزایش فشار هیدروستاتیک

افزایش در فشار هیدروستاتیک عمدتاً ناشی از اختلالاتی است که بازگشت وریدی را مختل می‌کنند. به عنوان مثال ترومبوز وریدی عمقی در اندام تحتانی می‌تواند ادم محدود به قسمت دیستال اندام مبتلا ایجاد کند. در حالی که نارسایی احتقانی قلب (فصل ۱۱) منجر به افزایش سیستمیک فشار وریدی و اغلب ادم منتشر می‌شود. **شکل ۳-۳** نمایانگر مکانیسم‌هایی است که زمینه‌ساز ادم منتشر هستند و ممکن است در نارسایی قلب، کلیه و کبد دیده شوند. عوامل مختلفی فشار هیدروستاتیک وریدی را در بیماران مبتلا به نارسایی احتقانی قلب افزایش می‌دهند. کاهش برون‌ده قلب منجر به انباشته‌شدن خون در گردش وریدی و افزایش فشار هیدروستاتیک مویرگی می‌شود. کاهش برون‌ده قلب خونرسانی کلیه را نیز کاهش می‌دهد، و محور رنین- آنژیوتانسین- آلدوسترون را فعال می‌کند و سبب احتباس سدیم و آب می‌شود (هیپر آلدوسترونیسم ثانویه). در بیماران دارای عملکرد طبیعی قلب، این تطابق باعث افزایش پرشدگی و برون‌ده قلب می‌شود و بنابراین خونرسانی کلیه بهبود می‌یابد. با این وجود، قلب نارسا معمولاً قادر نیست در پاسخ به افزایش جبرانی حجم خون، برون‌ده قلبی را افزایش دهد و چرخه معیوبی از احتباس مایع، افزایش فشار هیدروستاتیک وریدی و بدترشدن ادم روی



شکل ۳-۳. مسیرهایی که منجر به ادم سیستمیک می‌شوند و ناشی از نارسایی قلبی، نارسایی کلیوی یا کاهش فشار اسمزی پلاسما به دلایل مختلف مثل نارسایی کبدی می‌باشند.

می‌دهد. اگر برون‌ده قلبی به حالت اولیه باز نگردد و یا احتباس کلیوی آب کاهش نیابد (مثلاً با محدودکردن نمک، استفاده از دیورتیک‌ها یا آنتاگونیست‌های آلدوسترون)، این چرخهٔ معیوب ادامه می‌یابد. همچنین هیپرآلدوسترونیسم ثانویه یک ویژگی شایع در ادم منتشر غیرقلبی است که ممکن است از درمان، محدودیت نمک، دیورتیک‌ها و آنتاگونیست‌های آلدوسترون سود ببرد.

کاهش فشار اسمزی پلاسما

کاهش غلظت آلبومین پلاسما ویژگی شایع اختلالاتی است که در آنها ادم به علت کاهش فشار اسموتیک کلوئیدی وجود دارد. در حالت طبیعی، آلبومین تقریباً نیمی از کل پروتئین پلاسما را تشکیل می‌دهد و بزرگترین سهم را در فشار اسموتیک کلوئیدی دارد. کاهش سطوح آلبومین با افزایش دفع آن از طریق ادرار یا کاهش ساخت کبدی رخ می‌دهد.

- **سندرم نفروتیک**، مهم‌ترین علت دفع آلبومین از طریق ادرار است. در بیماری‌های مرتبط با سندرم نفروتیک (فصل ۱۲) بر اثر آسیب به گلومرول اجازه عبور آلبومین (و سایر پروتئین‌های پلاسما) به ادرار داده می‌شود.
- کاهش تولید آلبومین در زمینه بیماری کبدی شدید (مثل سیروز) (فصل ۱۴) و سوءتغذیه پروتئین (فصل ۷) دیده می‌شود.

بدون توجه به عامل ایجادکننده، سطوح پایین آلبومین به صورت گام به گام منجر به ایجاد ادم، کاهش حجم داخل عروقی، کاهش جریان خون کلیوی و هیپرآلدوسترونیسم ثانویه می‌شود. متأسفانه افزایش احتباس نمک و آب توسط کلیه، نه تنها نمی‌تواند کمبود حجم پلاسما را جبران کند بلکه ادم را تشدید می‌کند، زیرا نقص اولیه که همان میزان پروتئین پایین سرمی است، باقی مانده است.

انسداد لنفاوی

ادم ممکن است ناشی از انسداد لنفاوی باشد که بازجذب مایع را از فضاهای بینابینی دچار اختلال می‌کند. اختلال در تخلیه لنفاوی و لنف ادم ناشی از، آن اغلب حاصل انسداد موضعی است و می‌تواند در شرایط التهابی یا نئوپلاستیک رخ دهد. به عنوان مثال، عفونت انگلی فیلاریازیس[1] می‌تواند موجب ادم شدید در اندام تحتانی و دستگاه تناسلی خارجی شود (که الفانتازیس[2] نامیده می‌شود) و علت آن ایجاد فیبروز در گره‌های لنفاوی و لنفاتیک‌های ناحیه اینگوینال است (شکل ۲-e۳). در کارسینوم پستان، ارتشاح و انسداد لنفاتیک‌های سطحی می‌تواند باعث ادم پوست روی آن شود. نمای مشخصه پوست پستان مبتلا که دارای فرورفتگی‌های ظریف است "پودورانژ"[3] (پوست پرتقال) نامیده می‌شود. لنفادم ممکن است به عنوان عارضه درمان نیز ایجاد شود. این وضعیت بالینی در زنان مبتلا به سرطان پستان رخ می‌دهد که تحت عمل برداشتن غدد لنفاوی زیربغل و یا پرتودرمانی قرار گرفته‌اند، هر دو مورد فوق قادر به ایجاد اختلال و انسداد در تخلیه لنفاوی بوده و منجر به لنفادم شدید بازو می‌شوند.

احتباس سدیم و آب

احتباس بیش از حد نمک (و آب به عنوان همراه همیشگی آن) باعث ایجاد ادم در اثر افزایش فشار هیدروستاتیک (به علت افزایش حجم مایع داخل عروقی) و کاهش فشار اسمزی پلاسما (به دلیل کاهش غلظت پروتئین‌های پلاسما) می‌شود. احتباس بیش از حد آب و نمک در انواع مختلفی از بیماری‌ها که عملکرد کلیه را مختل می‌کنند، نظیر گلومرولونفریت بعد از عفونت استرپتوکوکی و نارسایی کلیوی حاد مشاهده می‌شود (فصل ۱۲).

1- Filariasis
2- elephantiasis
3- Peau'd orange

شکل ۳-e۳. ادم ریوی. این عکس قفسه سینه در بیماری با تنگی میترال افزایش کدورت ریه، وریدهای ریوی برجسته و حاشیه قلب چپ برجسته به علت اتساع دهلیز چپ را نشان می‌دهد.

ریخت‌شناسی

ادم به راحتی با مشاهده نمای ظاهری تشخیص داده می‌شود. در زیر میکروسکوپ، ادم به صورت روشن‌شدن خفیف و جداشدن عناصر ماتریکس خارج سلولی (ECM) تظاهر می‌کند. اگر چه هر بافتی می‌تواند درگیر شود، ادم به طور شایع‌تری در بافت‌های زیر جلدی، ریه‌ها و مغز مشاهده می‌شود.

ادم زیر جلدی معمولاً تمایل دارد در مناطقی از بدن تجمع یابد که در بیشترین فاصله زیر سطح قلب قرار گرفته‌اند و در نتیجه دارای فشار هیدروستاتیک بالاتری هستند. بنابراین ادم، در حالت ایستاده در اندام تحتانی و در حالت خوابیده در ساکروم واضح‌تر است و از این رو تحت عنوان **ادم وابسته**[1] نامگذاری می‌شود. فشار انگشت روی بافت زیر جلدی ادماتو، مایع بینابینی را جابجا کرده و فرورفتگی به شکل انگشت باقی می‌گذارد (که به آن **ادم گوده‌گذار**[2] می‌گویند). ادم ناشی از اختلال عملکرد کلیه یا سندرم نفروتیک معمولاً ابتدا در بافت‌های همبند شل (مثل پلک که **ادم پری‌اربیتال** را ایجاد می‌کند) ظاهر می‌شود. در **ادم ریوی** (شکل ۳-e۳)، ریه‌ها معمولاً دو تا سه برابر وزن طبیعی‌شان هستند و در برش مایع کف‌آلود و گاهی اوقات مایع خون‌آلود دیده می‌شود که نشان‌دهندهٔ مخلوطی از هوا، مایع ادم و گلبول‌های قرمز خارج شده از رگ می‌باشد. **ادم مغزی** (فصل ۲۱) ممکن است کانونی (ناشی از آبسه یا تومور) یا منتشر باشد که به ماهیت و وسعت روند پاتولوژیک یا آسیب بستگی دارد. در ادم منتشر، شیارهای مغز باریک و شکنج‌های آن متورم بوده و در اثر فشردگی به جمجمه، مسطح می‌شوند.

ویژگی‌های بالینی. آثار ادم می‌تواند از اثرات مختصراً آزاردهنده تا سریعاً کشنده متغیر باشد. تشخیص ادم زیرجلدی عمدتاً از این نظر اهمیت دارد که اغلب خبر از بیماری زمینه‌ای قلبی یا کلیوی می‌دهد. در هر حال، اگر ادم قابل توجه باشد می‌تواند ترمیم زخم یا پاک‌سازی عفونت‌ها در پوست را مختل نماید. ادم ریوی یکی از مشکلات شایع در بالین است که معمولاً در زمینه نارسایی بطن چپ مشاهده می‌شود ولی ممکن است در نارسایی کلیه، سندرم زجر تنفسی حاد (فصل ۱۱) و بیماری‌های التهابی و عفونی ریه نیز رخ دهد. ادم ریوی با تداخل در عملکرد تهویه طبیعی می‌تواند موجب مرگ شود. مایع ادم آلوئولی، نه تنها از انتشار اکسیژن جلوگیری می‌کند، بلکه باعث ایجاد محیط مساعدی برای عفونت می‌شود. ادم مغزی می‌تواند تهدیدکننده حیات باشد. اگر تورم شدید باشد، مغز ممکن است دچار هرنی (بیرون‌زدگی) از محل فورامن مگنوم شود. در اثر افزایش فشار داخل جمجمه ممکن است جریان خون ساقه مغز تحت فشار قرار گیرد و با ایجاد آسیب در مراکز کنترل کنندهٔ تنفس و سایر عملکردهای حیاتی در بصل‌النخاع موجب مرگ شود (فصل ۲۱).

خونریزی

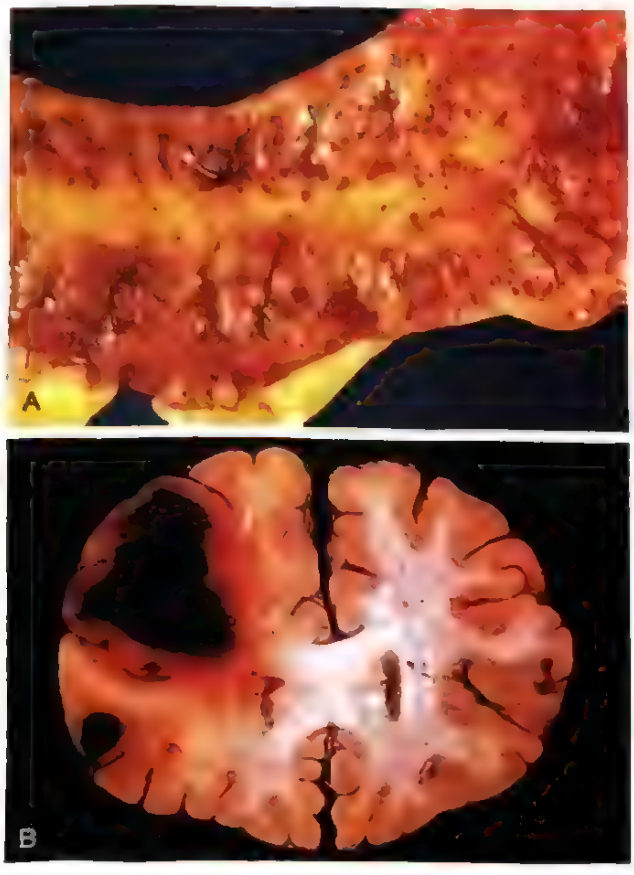
خونریزی به صورت خروج خون از رگ‌ها تعریف می‌شود و اغلب ناشی از آسیب به جدار رگ می‌باشد و ممکن است به علت اختلال در تشکیل لخته تشدید شود. همان طور که قبلاً توضیح داده شد، خون‌ریزی از مویرگ‌ها می‌تواند در اثر احتقان مزمن بافت‌ها رخ دهد. ضربه، آترواسکلروز و اروزیون‌های التهابی یا نئوپلاستیک در جدار عروق نیز می‌توانند سبب خونریزی شوند و در صورتی که رگ مبتلا، یک ورید یا شریان بزرگ باشد ممکن است خونریزی وسیعی رخ دهد.

1- dependent edema
2- Pitting edema

افزایش خطر خونریزی (در اثر آسیب‌های جزئی) در طیف وسیعی از اختلالات بالینی دیده می‌شود که مجموعاً به آنها اختلالات خونریزی‌دهنده[1] می‌گویند. این اختلالات علل مختلفی دارند که عبارتند از نقایص ارثی یا اکتسابی در جدار عروق، پلاکت‌ها یا عوامل انعقادی. همه این اجزاء باید به درستی عمل کنند تا هموستاز با اطمینان برقرار شود. این مباحث در قسمت بعدی مورد بحث قرار گرفته‌اند. در اینجا تأکید ما بر ویژگی‌های بالینی خونریزی بدون توجه به علت آن می‌باشد.

خونریزی می‌تواند نماها و پیامدهای بالینی مختلفی داشته باشد:

- خونریزی ممکن است خارجی باشد یا درون یک بافت تجمع یابد که در این حالت به آن هماتوم گفته می‌شود. هماتوم‌ها ممکن است نسبتاً بی‌اهمیت باشند (مثلاً در یک کبودشدگی) یا باعث مرگ گردند (به عنوان مثال، هماتوم خلف صفاقی وسیع ناشی از پارگی آنوریسم شکافنده آئورت، فصل ۸). خونریزی وسیع در حفرات بدن براساس محل قرارگیری به نام‌های هموتورا کس، هموپریکارد، هموپریتونئن یا هماترز (در مفاصل) شناخته می‌شوند. خون‌ریزی‌های وسیع، گاهی به دلیل تجزیه گلبول‌های قرمز و هموگلوبین توسط ماکروفاژها باعث ایجاد زردی می‌شوند.
- پتشی عبارت است از خونریزی‌های کوچک (با قطر ۲-۱ میلی‌متر) به داخل پوست، غشاهای مخاطی یا سطوح سروزی (**شکل ۴A-۳**). علل آن عبارتند از کاهش شمارش پلاکت (ترومبوسیتوپنی)، اختلال عملکرد پلاکت و فقدان حمایت دیواره عروقی مثلاً در کمبود ویتامین C (اسکوروی، فصل ۷).
- پورپورا شامل خون‌ریزی‌های کمی بزرگ‌تر (۳ تا ۵ میلی‌متر) است. پورپورا ممکن است در همان بیماری‌هایی که منجر به پتشی می‌شوند، ایجاد شود و یا در جریان تروما، التهاب عروقی (واسکولیت) یا افزایش شکنندگی عروقی رخ دهد.
- اکیموزها، هماتوم‌های زیرجلدی بزرگتر (۱ تا ۲ سانتی‌متر) هستند (که اصطلاحاً کبودی نامیده می‌شوند). گلبول‌های قرمز خارج شده از رگ توسط ماکروفاژها، فاگوسیتوز و تجزیه می‌شوند. تغییر رنگ مشخصه کبودی ناشی از تبدیل آنزیمی هموگلوبین (رنگ قرمز مایل به آبی) به بیلی‌روبین (رنگ آبی مایل به سبز) و در نهایت به هموسیدرین (رنگ قهوه‌ای- طلایی) است.



شکل ۴-۳. (A) خون‌ریزی‌های پتشی‌شکل نقطه‌ای در مخاط کولون دیده می‌شوند که ناشی از ترومبوسیتوپنی هستند. (B) خون‌ریزی داخل مغزی کشنده.

اهمیت بالینی خون‌ریزی به حجم خون از دست رفته، سرعت خونریزی، محل خونریزی و وضعیت سلامتی فرد بستگی دارد. از دست‌رفتن سریع تا ۲۰٪ از حجم خون ممکن است به خوبی در بالغین تحمل شود ولی می‌تواند در افرادی با بیماری‌های زمینه‌ای قلبی یا ریوی، عدم جبران قلبی عروقی ایجاد کند. از دست‌رفتن خون بیش از این مقدار می‌تواند باعث شوک هموراژیک (هیپوولمیک) حتی در کسانی که سالم هستند، شود (که بعداً بحث می‌شود). محل خونریزی نیز اهمیت دارد. خون‌ریزی که در بافت‌های زیر جلدی کم اهمیت است، اگر در مغز باشد ممکن است باعث مرگ شود (**شکل ۴B-۳**). بالاخره، خونریزی خارجی مزمن یا راجعه (مثلاً در اثر زخم پپتیک یا خونریزی قاعدگی) به دلیل از دست دادن آهن موجود در هموگلوبین، اغلب منجر به کم‌خونی فقر آهن می‌شود. برعکس، خونریزی‌های داخلی (مثل هماتوم) سبب فقر آهن نمی‌شوند

1- hemorrhagic diatheses

زیرا آهن به طور مؤثری از گلبول‌های قرمز فاگوسیت شده بازیافت می‌شود.

هموستاز و ترومبوز

هموستاز شامل فرآیندی که به دلیل آسیب عروق شروع می‌شود و در نهایت منجر به تشکیل لخته خون می‌گردد. معادل پاتولوژیک هموستاز، ترومبوز است، که عبارت است از تشکیل لخته خون (ترومبوس) در داخل عروقی که به دلیل فرآیند بیماری آسیب دیده‌اند. ما این بحث را با هموستاز طبیعی و تنظیم آن آغاز می‌کنیم و سپس به بیان علل و پیامدهای ترومبوز می‌پردازیم.

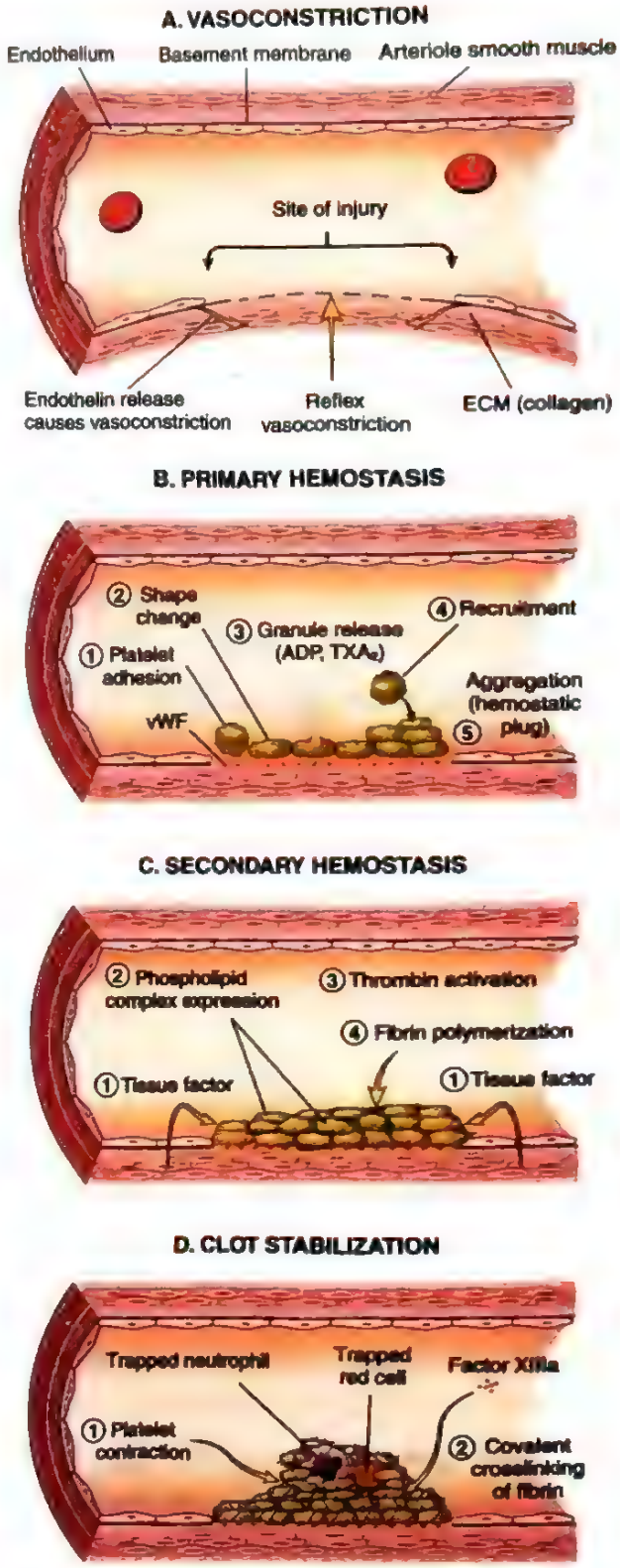
هموستاز

هموستاز فرآیندی به دقت تنظیم شده و هماهنگ است که پلاکت‌ها، عوامل انعقادی و اندوتلیوم در آن دخیلند و در محل آسیب عروقی روی می‌دهد. نتیجه نهایی آن تشکیل لخته خون است که خونریزی را متوقف کرده و یا وسعت آن را محدود می‌سازد. توالی کلی وقایعی که در محل آسیب عروقی منجر به هموستاز می‌شوند در شکل ۵-۳ به تصویر کشیده شده است.

- انقباض شریانچه‌ای بلافاصله اتفاق می‌افتد و جریان خون به سمت ناحیه آسیب دیده را به میزان قابل توجهی کم می‌کند (شکل ۵A-۳). این امر ناشی از مکانیسم‌های نوروژنیک رفلکسی بوده و با ترشح موضعی عواملی نظیر اندوتلین – ماده تنگ‌کننده عروقی قوی مشتق از اندوتلیوم – تشدید می‌شود. اثر آن موقتی است، با این حال چنانچه فعال‌شدن پلاکت‌ها و سیستم‌های انعقادی رخ ندهد، خونریزی ادامه پیدا می‌کند.
- **هموستاز اولیه: تشکیل توپی پلاکتی.** آسیب اندوتلیوم سبب نمایان‌شدن کلاژن زیر اندوتلیوم می‌شود و به فاکتور فون‌ویلبراند متصل می‌گردد، که این فاکتور، مولکولی است که باعث چسبندگی و فعال‌شدن پلاکت‌ها می‌شود. پلاکت‌های فعال شده، تغییر شکل قابل توجهی پیدا می‌کنند (از دیسک‌های گرد کوچک به صفحات مسطح با برجستگی‌های خارمانند که سطح پلاکت‌ها را به شدت افزایش می‌دهد) و گرانول‌های ترشحی خود را رها می‌سازند. در طی چند دقیقه محصولات ترشح شده پلاکت‌های بیشتری را فرا می‌خوانند که تجمع یافته و توپی هموستاتیک اولیه را می‌سازند (شکل ۵B-۳).
- **هموستاز ثانویه: رسوب فیبرین.** آسیب عروقی باعث نمایان‌شدن فاکتور بافتی[1] در محل آسیب می‌شود. فاکتور بافتی یک گلیکوپروتئین پیش‌انعقادی متصل به غشاء است که در حالت طبیعی توسط سلول‌های زیر اندوتلیوم در دیواره رگ نظیر سلول‌های عضله صاف و فیبروبلاست‌ها ساخته می‌شود. فاکتور بافتی به فاکتور VII متصل شده و آن را فعال می‌کند (مطالب بعد را ببینید) و به این ترتیب آبشاری از واکنش‌ها را به راه می‌اندازد که در نهایت منجر به تشکیل ترومبین می‌شود. ترومبین، فیبرینوژن در گردش را می‌شکند و آن را تبدیل به فیبرین نامحلول می‌کند و به این ترتیب یک شبکه فیبرینی ایجاد می‌نماید. به علاوه فاکتور بافتی یک فعال کننده قوی پلاکت‌ها است و سبب تجمع تعداد بیشتری پلاکت در محل آسیب می‌شود. این توالی هموستاز ثانویه نام دارد و باعث استحکام توپی پلاکتی اولیه می‌شود (شکل ۵C-۳).
- **پایدارشدن لخته.** فیبرین پلیمریزه با فاکتور ۱۳، به صورت کووالانسی اتصالات متقاطع برقرار می‌کند و هم‌چنین تجمعات پلاکتی دچار انقباض می‌شوند، در نهایت هر دو مورد در تشکیل یک توپی دائمی جامد مشارکت کرده و مانع از خونریزی بیشتر می‌شوند (شکل ۵D-۳). اندازه لخته توسط مکانیسم‌های تنظیم کننده متقابل (بعداً توصیف می‌شود)، کوچک می‌شود تا لخته را به محل آسیب محدود کنند و در نهایت منجر به بازجذب لخته و ترمیم بافت شوند.

یکپارچگی و عملکرد سلول‌های اندوتلیال، مشخص می‌کنند که کجا لخته شکل بگیرد، گسترش یابد و یا حل شود. سلول‌های اندوتلیال در حالت طبیعی، عوامل ضد انعقادی مختلفی را بیان می‌کنند که مانع از تجمع پلاکتی و انعقاد شده و فیبرینولیز را پیش می‌برند. با این وجود پس از آسیب یا فعال‌سازی اندوتلیوم، این تعادل به نفع تشکیل لخته، پیش می‌رود (بعداً بحث می‌شود). پاتوژن‌های میکروبی، نیروهای همودینامیک و تعدادی از واسطه‌های پیش‌التهابی قادرند اندوتلیوم را فعال کنند و همگی می‌توانند باعث افزایش

1- Tissue factor



شکل ۵-۳. هموستاز طبیعی. (A) پس از آسیب عروقی، عوامل نوروهومورال موضعی موجب القای انقباض عروقی موقت می‌شوند. (B) نمایان شدن فاکتور ون ـ ویلبراند (vWF) روی ماتریکس خارج سلولی (ECM) باعث اتصال پلاکت‌ها شده و سپس فعال می‌شوند، تغییر شکل می‌دهند و محتوای گرانول‌ها را آزاد می‌کنند. آزادشدن آدنوزین دی‌فسفات ADP و ترومبوکسان A2 (TXA2) باعث تجمع بیشتر پلاکتی (از طریق اتصال فیبرینوژن به گیرندهٔ پلاکتی GPIIb-IIIa) می‌شود و *توپی هموستازی اولیه* را تشکیل می‌دهد. (C) فعال‌شدن آبشار انعقادی باعث پلیمریزاسیون فیبرین می‌شود و پلاکت‌ها را در داخل *توپی هموستازی ثانویه نهایی*، "سیمانی" می‌کند. (D) انقباض پلاکتی و اتصالات متقاطع کووالان فیبرین، لخته را مستحکم می‌کنند.

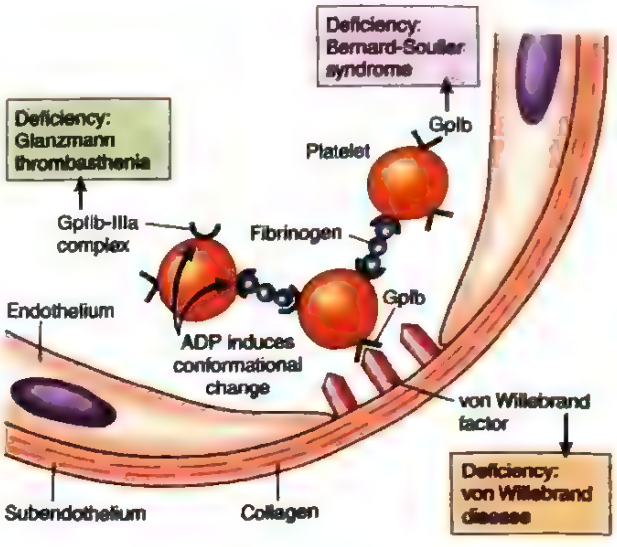
خطر ترومبوز شوند. پس از یک بحث مفصل درباره نقش پلاکت و عوامل انعقادی در هموستاز، ما به بحث درباره نقش پیش‌انعقادی و ضد انعقادی اندوتلیوم بازخواهیم گشت. مطالب مربوط در شکل ۵-۳ به تصویر کشیده شده است.

پلاکت‌ها

پلاکت‌ها با تشکیل توپی اولیه در آغاز، که ضایعات عروقی را مسدود می‌کند و با فراهم کردن سطحی برای اتصال و تغلیظ عوامل انعقادی فعال شده، نقشی اساسی در هموستاز بر عهده دارند. پلاکت‌ها قطعات سلولی دیسکی‌شکل بدون هسته‌ای هستند که از مگاکاریوسیت‌های مغز استخوان به جریان خون سرازیر می‌شوند. عملکرد پلاکت‌ها به چندین گیرنده گلیکوپروتئینی، یک اسکلت سلولی قابل انقباض و دو نوع گرانول سیتوپلاسمی وابسته است. گرانول‌های α مولکول چسبندگی به نام P ـ سلکتین را روی غشاء خود بروز می‌دهند (فصل ۲) و حاوی پروتئین‌های دخیل در انعقاد نظیر فیبرینوژن، فاکتور V، vWF و نیز عوامل پروتئینی هستند که ممکن است در ترمیم زخم نقش داشته باشند مانند فیبرونکتین، فاکتور ۴ پلاکتی (نوعی کموکاین متصل شونده به هپارین)، فاکتور رشد مشتق از پلاکت (PDGF) و فاکتور رشد تغییر شکل دهندهٔ β (TGF-β) گرانول‌های متراکم[1] (یا δ) حاوی آدنوزین دی‌فسفات (ADP) و آدنوزین تری‌فسفات (ATP)، کلسیم یونیزه، سروتونین و اپی‌نفرین می‌باشند.

پس از آسیب تروماتیک عروق، پلاکت‌ها در معرض اجزاء بافت همبند زیر اندوتلیوم نظیر کلاژن و vWF متصل قرار می‌گیرند که به صورت طبیعی در اینجا و همچنین در پلاسما قرار دارد. پس از تماس با این پروتئین‌ها، سلسله‌ای از واکنش‌ها در پلاکت‌ها روی می‌دهد که در نهایت منجر به تشکیل توپی پلاکتی می‌شود (شکل ۵B-۳).

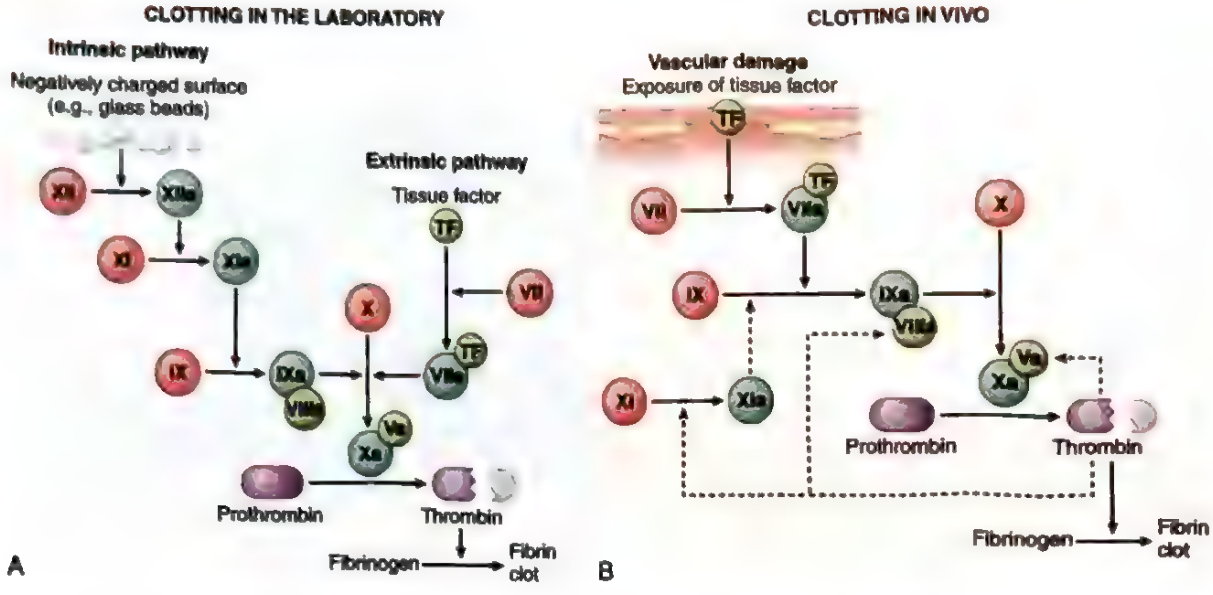
1- Dense granules



شکل ۶-۳. چسبندگی و تجمع پلاکتی. فاکتور ون‌ویلبراند (vWF) به صورت پل ارتباطی میان کلاژن زیر اندوتلیوم و گیرندهٔ پلاکتی گلیکوپروتئین Ib (GPIb) عمل می‌کند. تجمع پلاکتی با اتصال فیبرینوژن به گیرنده‌های GPIIb-IIIa پلاکتی روی پلاکت‌های متفاوت انجام می‌گیرد. کمبودهای مادرزادی در گیرنده‌های مختلف یا مولکول‌های پل زننده باعث بیماری‌هایی می‌شوند که در کادرهای رنگی نشان داده شده‌اند. ADP، آدنوزین دی‌فسفات.

- **چسبندگی پلاکتی**[1] تا حد زیادی به واسطه تعامل با vWF انجام می‌گیرد. vWF به عنوان پلی بین گیرنده سطحی پلاکتی گلیکوپروتئین Ib (GPIb) و کلاژن نمایان شده عمل می‌کند (شکل ۶-۳). لازم به ذکر است که نقایص ژنتیکی vWF (بیماری فون‌ویلبراند – فصل ۱۰) یا GPIb (سندرم برنارد سولیر) منجر به اختلالات خونریزی دهنده می‌شوند و بر اهمیت این عوامل صحه می‌گذارند.
- **پلاکت‌ها به دنبال چسبندگی** به سرعت تغییر شکل می‌یابند و از دیسک‌هایی با سطح صاف به اشکالی شبیه به «طوطیای دریایی» خاردار تبدیل می‌شوند که سبب افزایش شدیدی در سطح آنها می‌شود. به علاوه تغییراتی نیز در گلیکوپروتئین *IIb/IIIa* حاصل می‌گردد که تمایل آن را نسبت به فیبرینوژن افزایش می‌دهد (مطالب بعد را ببینید) و همچنین فسفولیپیدهای دارای بار منفی (به ویژه فسفاتیدیل سرین) به سطح پلاکت منتقل می‌شوند. این فسفولیپیدها به کلسیم متصل شده و به عنوان هسته‌ای عمل می‌کنند که کمپلکس‌های فاکتورهای انعقادی در آن محل شکل می‌گیرند.
- **ترشح (واکنش آزادسازی) محتویات گرانولی** همزمان با تغییرات ایجاد شده در شکل پلاکت رخ می‌دهد. مجموع این دو رویداد «فعال‌سازی پلاکت» نامیده می‌شود. فعال‌سازی پلاکت توسط تعدادی از عوامل شامل فاکتور انعقادی ترومبین و ADP آغاز می‌شود. ترومبین، پلاکت را از طریق نوع خاصی از گیرنده جفت شونده با G-پروتئین[2] فعال می‌کند که «گیرنده فعال شده با پروتئاز[3]» (PAR) نام دارد. این گیرنده در اثر یک شکست پروتئولیتیک توسط ترومبین فعال می‌شود. ADP جزئی از گرانول‌های متراکم است. بنابراین فعال‌سازی پلاکت و آزادشدن ADP سبب فعال‌سازی هر چه بیشتر پلاکت‌ها می‌شوند که این پدیده **فراخوانی**[4] نام دارد. همچنین، پلاکت‌های فعال شده پروستاگلاندینی به نام **ترومبوکسان** *A2* (TXA2) تولید می‌کنند که یک القا کننده قوی برای تجمع پلاکتی است. آسپیرین، مانع از تجمع پلاکتی می‌شود و با مهار سیکلواکسیژناز (یک آنزیم پلاکتی که برای تولید TXA2 لازم است) یک اختلال خونریزی دهنده خفیف ایجاد می‌کند. به نظر می‌رسد عوامل رشدی که از پلاکت‌ها آزاد می‌شوند، نظیر PDGF در ترمیم جدار رگ به دنبال آسیب نقش دارند.
- **تجمع پلاکتی** به دنبال فعال‌سازی آنها روی می‌دهد. تغییرات ساختاری در گلیکوپروتئین IIb/IIIa همزمان با فعال‌سازی پلاکت ایجاد می‌شود و به فیبرینوژن اجازه اتصال می‌دهد. فیبرینوژن یک پلی‌پپتید پلاسمایی دوظرفیتی بزرگ است که بین پلاکت‌های مجاور پل می‌زند و باعث تجمع آنها می‌شود. بنابراین نقایص ارثی در GPIIb/IIIa سبب ایجاد یک اختلال خونریزی دهنده به نام **ترومباستنی گلانزمن**[5] می‌گردد. موج اولیه تجمع پلاکتی، برگشت‌پذیر است، ولی ترومبین به طور همزمان فعال می‌شود و با فعال‌سازی و تجمع هر چه بیشتر پلاکت‌ها و نیز با ایجاد **انقباض پلاکتی**[6] برگشت‌ناپذیر، لخته پلاکتی را پایدار می‌کند. انقباض پلاکتی به اسکلت سلولی وابسته است و پلاکت‌های تجمع یافته را متراکم می‌کند. به طور موازی، ترومبین، فیبرینوژن را نیز به فیبرین نامحلول تبدیل کرده و نیز فاکتور XIIIa را فعال می‌کند که به صورت

1- Platelet adhesion
2- G-protein coupled receptor
3- Protease-activated receptor
4- Recruitment
5- Glanzmann thrombasthenia
6- Platelet contraction



شکل ۷-۳. آبشار انعقادی در آزمایشگاه و در داخل بدن. A. در آزمایشگاه با افزودن فسفولیپیدها، کلسیم و نیز موادی با بار منفی مثل خرده‌های شیشه (در مسیر داخلی) یا فاکتور بافتی (در مسیر خارجی) فرایند لخته‌شدن آغاز می‌شود. B. در بدن انسان، فاکتور بافتی آغازکننده اصلی انعقاد است که توسط یک حلقه فیدبک شامل ترومبین (*خط نقطه‌چین*) تقویت می‌شود. پلی‌پپتیدهای *قرمز رنگ* فاکتورهای غیرفعال هستند. پلی‌پپتیدهای *سبز تیره* فاکتورهای فعال هستند و پلی‌پپتیدهای *سبز روشن* به کوفاکتورها مربوط می‌باشند. علاوه بر نمایان‌شدن فاکتور بافتی به دلیل آسیب عروقی، سلول‌های اندوتلیال سالم ملتهب یا آسیب دیده هم می‌توانند آن را نمایان کنند.

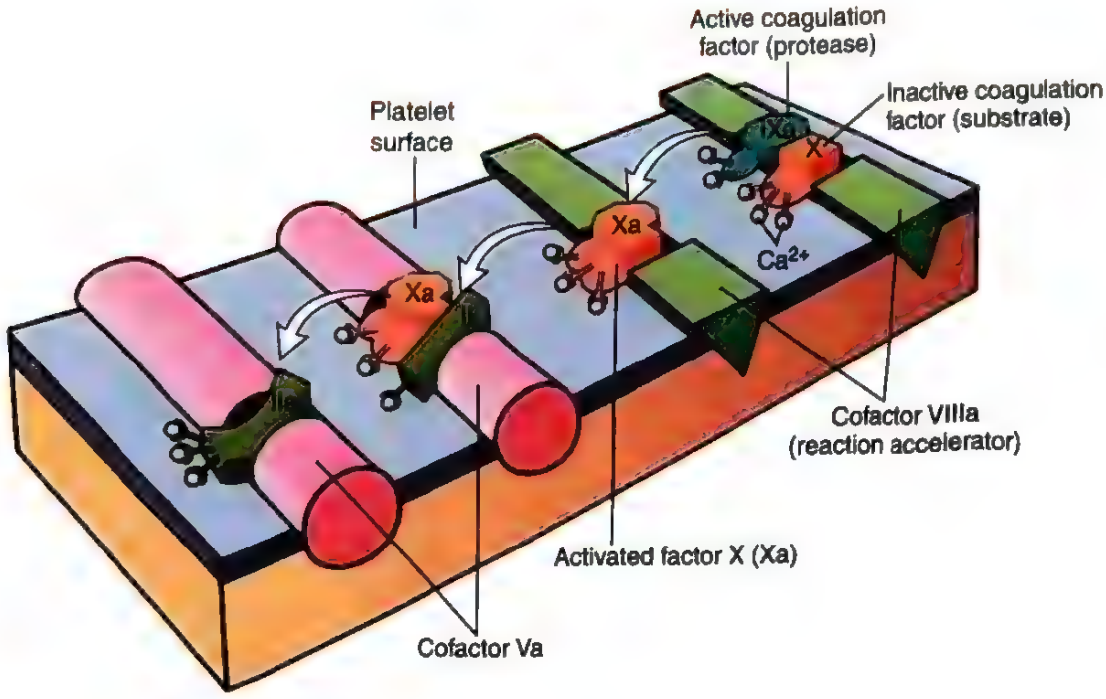
کوالانت، اتصالات متقاطع با فیبرین تشکیل می‌دهد و پلاکت‌ها را در جای خود «سیمانی» می‌کند و به این ترتیب توپی هموستاتیک ثانویه نهایی را به وجود می‌آورد. گلبول‌های سفید و قرمز به دام افتاده نیز در توپی‌های هموستاتیک یافت می‌شوند که تا حدی ناشی از چسبندگی گلبول‌های سفید به P- سلکتین بیان شده روی پلاکت‌های فعال است.

فاکتورهای انعقادی

فاکتورهای انعقادی در یک سلسله واکنش‌های آنزیمی تشدید شونده مشارکت می‌کنند که در نهایت منجر به تشکیل لخته فیبرینی نامحلول می‌شود. همان‌طور که بعداً بحث خواهد شد، فاکتورهای مختلف دخیل در تشکیل لخته، در محیط لوله آزمایش نسبت به عروق خونی داخل بدن متفاوت هستند (**شکل ۷-۳**). با این وجود، روند تشکیل لخته در لوله آزمایش و در بدن موجود زنده از اصول کلی یکسانی پیروی می‌کند که در ادامه خواهد آمد.

آبشار واکنش‌ها را در این مسیر می‌توان به «رقصی» تشبیه کرد که در آن فاکتورهای انعقادی از یک همرقص به همرقص بعدی دست به دست می‌شوند (شکل A-۳). هر مرحله از واکنش شامل یک آنزیم (فاکتور انعقادی فعال شده)، یک سوبسترا (شکل پروآنزیم غیرفعال یک فاکتور انعقادی) و یک کوفاکتور (تسریع کننده واکنش) است. این اجزاء روی سطح یک فسفولیپید دارای بار منفی، در کنار هم جمع می‌شوند که توسط پلاکت‌های فعال شده فراهم شده است. در کنار هم قرار گرفتن این کمپلکس‌های واکنش، به کلسیم نیز وابسته است. کلسیم به رزیدوهای اسیدگلوتامیک گاما کربوکسیله موجود در فاکتورهای II و VII و IX و X متصل می‌شود. واکنش‌های آنزیمی که اسید گلوتامیک گاما کربوکسیله را تولید می‌کنند نیاز به ویتامین K دارند و توسط داروهایی نظیر وارفارین که با متابولیسم ویتامین K تداخل دارد، مقابله می‌شوند.

براساس آزمایشات انجام شده در آزمایشگاه‌های بالینی، آبشار انعقادی به دو مسیر خارجی و داخلی تقسیم شده است (شکل ۷A-۳).



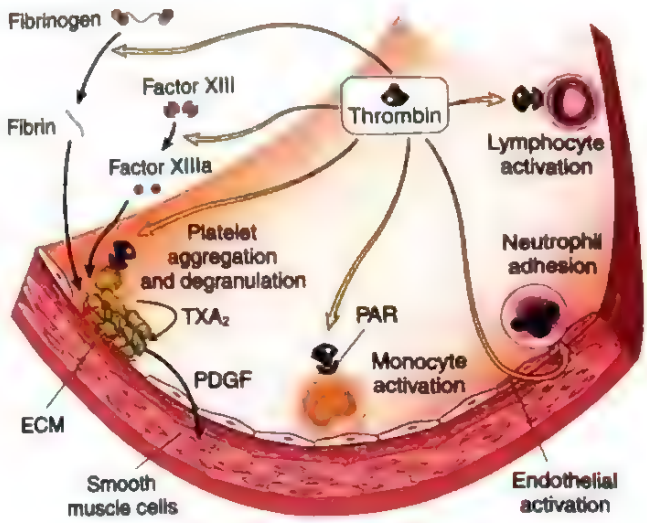
شکل ۸-۳. توالی فعال‌شدن فاکتور X و فاکتور II (پروترومبین) روی سطوح پلاکتی. کمپلکس واکنش اولیه شامل یک پروتئاز (فاکتور IXa)، یک سوبسترا (فاکتور X) و یک تسریع‌کننده واکنش (فاکتور VIIIa) است، که روی سطح فسفولیپیدی پلاکت یا بار منفی سوار شده‌اند. یون‌های کلسیم اجزای سوار شده را متصل به هم نگه می‌دارند و برای واکنش ضروری هستند. فاکتور فعال‌شده Xa به عنوان جزء پروتئاز کمپلکس بعدی در آبشار انعقادی عمل می‌کند و باعث تبدیل پروترومبین به ترومبین (فاکتور IIa) در حضور یک کوفاکتور متفاوت مثل فاکتور Va می‌شود.

- آزمایش زمان پروترومبین[1] (PT) عملکرد پروتئین‌های دخیل در مسیر خارجی (فاکتورهای X، VII، V، II (پروترومبین) و فیبرینوژن) را ارزیابی می‌کند. به طور خلاصه، فاکتور بافتی، فسفولیپیدها و کلسیم به پلاسما افزوده می‌شوند و زمان لازم برای شکل‌گیری لخته فیبرینی ثبت می‌گردد.
- آزمایش زمان نسبی ترومبوپلاستین[2] (PTT) عملکرد پروتئین‌های مسیر داخلی (فاکتورهای XII، XI، X، IX، VIII، V، II و فیبرینوژن) را مورد ارزیابی قرار می‌دهد. در این آزمایش، لخته‌شدن پلاسما با افزودن ذرات دارای بار منفی (مثل خرده شیشه) که فاکتور XII را فعال می‌کنند و همچنین با اضافه‌کردن فسفولیپیدها و کلسیم آغاز می‌شود و زمان لازم برای تشکیل لخته فیبرینی ثبت می‌گردد.

اگرچه آزمایش‌های PT و PTT کاربرد وسیعی در ارزیابی عملکرد فاکتورهای انعقادی در بیماران دارند، ولی همتای وقایع منجر به انعقاد در بدن موجود زنده نمی‌باشند. این مسئله زمانی روشن می‌شود که ما به آثار بالینی کمبود فاکتورهای انعقادی مختلف توجه کنیم. کمبود فاکتورهای V، VII، VIII، IX و X با اختلالات خونریزی دهنده متوسط تا شدید همراه هستند و کمبود پروترومبین با حیات فرد منافات دارد. در مقابل، کمبود فاکتور XI تنها با یک خونریزی خفیف همراه است و افراد مبتلا به کمبود فاکتور XII اصلاً دچار خونریزی نمی‌شوند. اثر فیزیولوژیک فاکتور XII نامشخص است. افراد بسیار کمی با افزایش فعالیت فاکتور XII، مستعد آنژیوادم هستند که یک نوع شرایط التهابی می‌باشد و ممکن است با تولید برادی‌کینین توسط فاکتور XII، از طریق توانایی آن برای شکستن کینینوژن با وزن مولکولی بالا تحریک شود.

براساس این مشاهدات، به نظر می‌رسد که در بدن انسان، کمپلکس فاکتور VIIa/ فاکتور بافتی مهم‌ترین فعال کننده فاکتور IX است و کمپلکس فاکتور IXa/ فاکتور VIIIa مهم‌ترین فعال‌کننده فاکتور X است (شکل ۸-۳B). تمایل به خونریزی خفیف که در مبتلایان به کمبود فاکتور XI دیده می‌شود احتمالاً

1- Prothrombin time
2- Partial thromboplastine time



شکل ۹-۳. نقش ترومبین در هموستاز و فعال‌شدن سلولی. در طی ایجاد لخته، ترومبین فیبرینوژن را می‌شکند و فاکتور XIII را فعال می‌کند. علاوه بر این ترومبین از طریق گیرنده‌های فعال شده به وسیله پروتئاز (PARs) موارد زیر را فعال می‌کند: ۱) ترشح TXA_2، تجمع پلاکتی و آزادسازی گرانول‌های پلاکت، ۲) اندوتلیوم که پاسخ آن به صورت تولید مولکول‌های چسبندگی لکوسیت است و ۳) گلبول‌های سفید، که چسبندگی آنها به اندوتلیوم فعال شده افزایش می‌یابد. ECM، ماتریکس خارج سلولی؛ PDGF، فاکتور رشد مشتق از پلاکت؛ TXA_2، ترومبوکسان A2.

به این دلیل است که ترومبین می‌تواند فاکتور XI را فعال کند و یک مکانیسم فیدبکی ایجاد نماید که آبشار انعقادی را تقویت می‌کند.

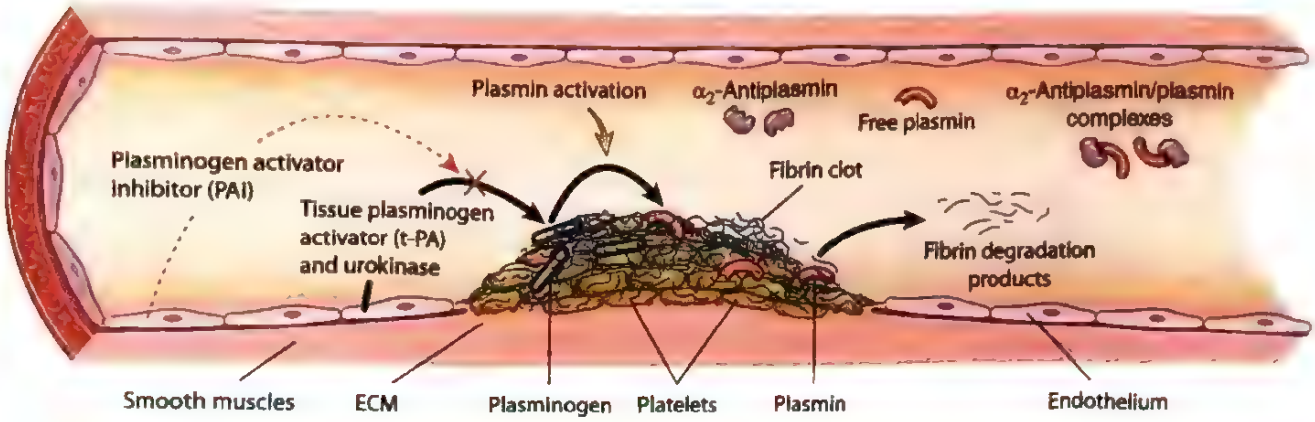
در میان فاکتورهای انعقادی، ترومبین مهم‌ترین است زیرا ابعاد مختلفی از هموستاز را تحت تأثیر قرار داده و انعقاد را به التهاب و ترمیم پیوند می‌زند. برخی از مهم‌ترین فعالیت‌های ترومبین عبارتند از:

- **تبدیل فیبرینوژن به فیبرین با اتصالات متقاطع.** ترومبین فیبرینوژن محلول را به مونومرهای فیبرین تبدیل می‌کند که به شکل یک رشته نامحلول پلیمریزه می‌شوند. به علاوه تولید فیبرین را با تولید فاکتورهای فعال‌کننده V، VIII و XI تشدید می‌کند. علاوه بر اینها ترومبین لخته فیبرینی را نیز پایدار می‌سازد، زیرا فاکتور XIII را فعال می‌کند و این فاکتور به صورت کوالان با فیبرین اتصالات متقاطع برقرار می‌نماید.
- **فعال‌سازی پلاکت.** ترومبین القاکننده‌ای قوی برای فعال‌سازی و تجمع پلاکتی است زیرا می‌تواند PARها را فعال کند.
- **اثرات روی انواع مختلف سلولی.** هم‌چنین PARها بر روی سلول‌های التهابی، اندوتلیوم و سایر انواع سلولی بیان می‌شوند (شکل ۹-۳) و به نظر می‌رسد فعال‌شدن این گیرنده‌ها توسط ترومبین سبب ایجاد آثار پیش‌التهابی می‌شود که در ترمیم بافت دخیلند.
- **آثار ضد انعقادی.** با توجه به مکانیسم‌هایی که ذکر خواهد شد، ترومبین در برخورد با اندوتلیوم طبیعی از یک عامل پیش‌انعقادی تبدیل به یک عامل ضد انعقادی می‌شود. این تغییر در عملکرد، مانع از گسترش لخته به ورای محل آسیب عروقی می‌گردد.

عواملی که انعقاد را محدود می‌کنند. هنگامی که انعقاد آغاز می‌شود، باید به محل آسیب عروقی محدود باقی بماند تا از پیامدهای ناگوار جلوگیری شود. یکی از عوامل محدودکننده رقیق‌سازی ساده است. جریان خون که از محل آسیب عبور می‌کند فاکتورهای انعقادی فعال شده را شست و شو می‌دهد و آنها هم به سرعت توسط کبد حذف می‌شوند. دومین عامل، نیاز به فسفولیپیدهایی با بار منفی است که همان‌طور که ذکر شد، عمدتاً توسط پلاکت‌های فعال شده فراهم می‌شود که در محل دور از آسیب حضور ندارند. با این وجود، مهم‌ترین مکانیسم‌های تنظیم متقابل، شامل فاکتورهایی است که توسط اندوتلیوم سالم مجاور محل آسیب بیان می‌شوند (بعداً بحث می‌شود).

به علاوه، فعال‌شدن آبشار انعقادی، همچنین یک آبشار فیبرینولیتیک را به راه می‌اندازد که اندازه لخته را محدود می‌کند و در انحلال بعدی لخته دخیل است (شکل ۱۰-۳). فیبرینولیز عمدتاً از طریق فعالیت آنزیمی پلاسمین صورت می‌گیرد که فیبرین را تجزیه می‌کند و مانع از پلی‌مریزاسیون آن می‌گردد. افزایش سطح محصولات تجزیه فیبرینوژن (که محصولات شکست فیبرین نیز نامیده می‌شوند) به ویژه در رأس آنها دی‌دایمرهای[1] مشتق از فیبرین، نشانگرهای بالینی مفیدی در ارزیابی وضعیت‌های ترومبوتیک مختلف به شمار می‌روند (بعداً بحث خواهد شد). پلاسمین حاصل شکسته‌شدن آنزیمی یک پیش‌ساز در گردش غیرفعال، به نام پلاسمینوژن

1- D-dimer



شکل ۱۰-۳. سیستم فیبرینولیتیک. پلاسمینوژن در گردش خون به لخته‌های فیبرینی متصل می‌شود و دچار تغییر شکل می‌گردد که آن را نسبت به فعال‌شدن توسط فعال‌کننده پلاسمینوژن بافتی و اوروکیناز حساس می‌کند. پلاسمین فعال، فیبرین را تجزیه می‌کند و به نوبه خود در معرض غیرفعال‌شدن توسط مهارکننده پلاسمین α_2است. هم‌چنین، اندوتلیال منشأ مهارکننده‌های فعال‌کننده پلاسمینوژن می‌باشد که تنظیم کننده‌های منفی فعالیت پلاسمین هستند.

است. مهم‌ترین فعال‌کننده پلاسمینوژن، فعال‌کننده پلاسمینوژن بافتی (t-PA)[1] است. t-PA عمدتاً توسط سلول‌های اندوتلیال ساخته می‌شود و وقتی به فیبرین متصل است بیشترین فعالیت را دارد. این ویژگی، t-PA را به یک عامل درمانی مفید تبدیل می‌کند، زیرا فعالیت فیبرینولیتیک آن عمدتاً محدود به محل یک لخته است. پلاسمین، به محض فعال‌شدن به نوبهٔ خود تحت کنترل دقیق فاکتورهایی نظیر مهارکننده پلاسمین α_2[2] قرار می‌گیرد. مهارکننده پلاسمین α_2 یک پروتئین پلاسمایی است که به پلاسمین آزاد متصل شده و به سرعت آن را مهار می‌کند.

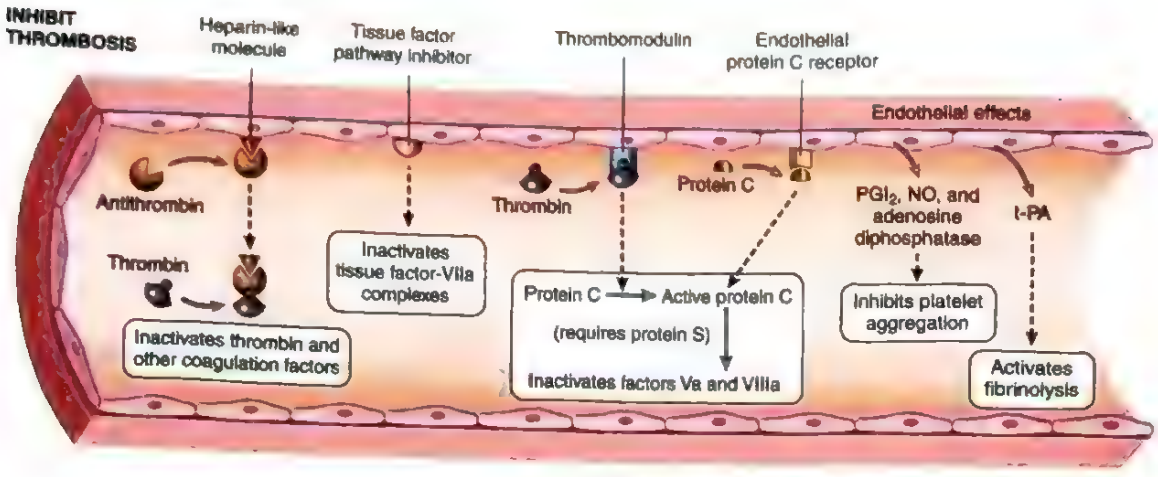
اندوتلیوم

تعادل بین فعالیت‌های ضد انعقادی و پیش‌انعقادی اندوتلیوم، اغلب در تشکیل، گسترش و انحلال لخته نقشی تعیین کننده دارد (شکل ۱۱-۳). سلول‌های اندوتلیال طبیعی مجموعه‌ای از عوامل را بیان می‌کنند که فعالیت‌های پیش‌انعقادی پلاکت‌ها و فاکتورهای انعقادی را مهار کرده و فیبرینولیز را تقویت می‌نمایند. این عوامل دست به دست هم می‌دهند تا از ترومبوز جلوگیری کنند و لخته را محدود به محل آسیب نگه دارند. با این وجود اگر سلول‌های اندوتلیال آسیب ببینند یا در معرض عوامل پیش‌التهابی قرار گیرند، بسیاری از خصوصیات ضد ترومبوزی خود را از دست می‌دهند. در اینجا ما با تمرکز بر فعالیت‌های ضد ترومبوزی اندوتلیوم طبیعی مبحث هموستاز را کامل می‌کنیم، و در مبحث ترومبوز به «وجه تاریک» سلول‌های اندوتلیال بازخواهیم گشت.

ویژگی‌های ضد ترومبوزی اندوتلیوم به صورت فعالیت‌هایی که پلاکت‌ها، فاکتورهای انعقادی و فیبرینولیز را هدف قرار می‌دهند، تقسیم‌بندی می‌شوند.

- **آثار مهاری روی پلاکت‌ها.** یکی از آثار واضح اندوتلیوم سالم این است که همانند سدی، از تماس پلاکت‌ها با vWF و کلاژن زیر اندوتلیوم ممانعت به عمل می‌آورد. همچنین اندوتلیوم طبیعی عواملی را آزاد می‌کند که فعالسازی و تجمع پلاکت‌ها را مهار می‌نمایند. مهم‌ترین این عوامل عبارتند از پروستاسایکلین (PGI_2)، اکسید نیتریک (NO) و آدنوزین دی‌فسفاتاز. آدنوزین دی‌فسفاتاز ADP را تجزیه می‌کند. همان‌طور که قبلاً ذکر شد ADP یک فعال کننده قوی برای تجمع پلاکتی به شمار می‌رود. پروستاسایکلین و NO، گشادکننده عروق هستند و بنابراین شست و شوی فاکتورهای انعقادی را تحریک می‌کنند. در نهایت سلول‌های اندوتلیال به ترومبین متصل شده و توانایی ترومبین برای فعال کردن پلاکت‌ها را مهار می‌کنند.
- **آثار ضد انعقادی.** اندوتلیوم طبیعی از تماس فاکتورهای انعقادی با فاکتور بافتی موجود در جدار عروق جلوگیری می‌کند و همچنین عوامل مختلفی را بیان می‌کند که به صورت فعال انعقاد را مهار می‌نمایند. مهم‌ترین این عوامل عبارتند از: ترومبومودولین، گیرنده پروتئین C اندوتلیال، مولکول‌های شبه‌هپارینی و مهارکننده مسیر فاکتور بافتی.

1- Tissue plasminogen activator
2- α_2 plasmin inhibitor

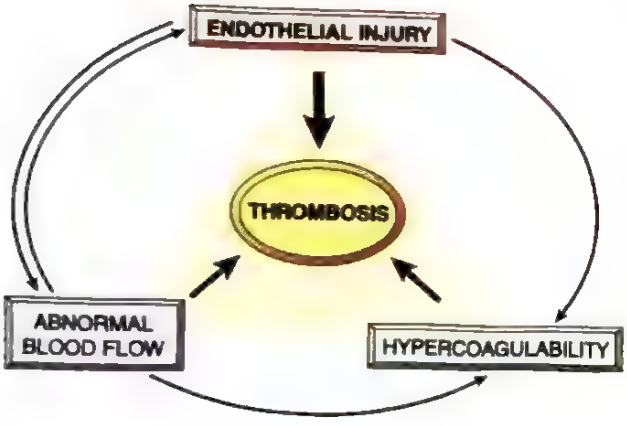


شکل ۱۱-۳. تأثیرات ضد انعقادی اندوتلیوم طبیعی. متن را ببینید.

ترومبومودولین و گیرنده پروتئین C اندوتلیال، در کمپلکسی بر روی سطح سلول اندوتلیال، به ترتیب به ترومبین و پروتئین C متصل می‌شوند. وقتی ترومبین در این کمپلکس با ترومبومودولین پیوند برقرار می‌کند، توانایی خود را برای فعال کردن فاکتورهای انعقادی و پلاکت‌ها از دست می‌دهد و در عوض پروتئین C را می‌شکند و فعال می‌کند. پروتئین C یک پروتئاز وابسته به ویتامین K است که به کوفاکتوری به نام پروتئین S نیاز دارد. کمپلکس پروتئین C فعال شده/ پروتئین S یک مهارکننده قوی برای فاکتورهای انعقادی Va و VIIIa به شمار می‌رود.

مولکول‌های شبه‌هپارینی در سطح اندوتلیوم به آنتی‌ترومبین III متصل شده و آن را فعال می‌کنند که در نتیجه ترومبین و فاکتورهای IXa، Xa، XIa و XIIa مهار می‌شوند. کاربردهای بالینی هپارین و داروهای وابسته به آن براساس توانایی این داروها در تحریک فعالیت آنتی‌ترومبین است. مهارکننده مسیر فاکتور بافتی *(TFPI)* همانند پروتئین C، به پروتئین S به عنوان کوفاکتور نیاز دارد و همان‌طور که از نام آن مشخص است به کمپلکس‌های فاکتور بافتی/ فاکتور VIIa متصل شده و آنها را مهار می‌کند.

- آثار فیبرینولیتیک. همان‌طور که قبلاً ذکر شد سلول‌های اندوتلیال طبیعی t-PA را تولید می‌کنند که یک جزء اساسی در مسیر فیبرینولیتیک به شمار می‌رود.



شکل ۱۲-۳. تریاد ویرشو در ترومبوز. مهم‌ترین عامل، یکپارچگی اندوتلیوم است. اختلالات عوامل پیش‌انعقادی و ضد انعقادی می‌توانند تعادل را به نفع ترومبوز تغییر دهند. جریان خون غیرطبیعی (استاز خون یا جریان متلاطم)، هم می‌تواند مستقیماً منجر به افزایش انعقادپذیری شود و هم به طور غیرمستقیم از طریق ایجاد اختلال عملکرد اندوتلیوم اثرگذار باشد.

ترومبوز

به اختلالات اولیه که منجر به ترومبوز داخل عروقی می‌شوند تریاد ویرشو گفته می‌شود: ۱) آسیب اندوتلیال ۲) استاز یا جریان خون متلاطم ۳) افزایش انعقادپذیری خون (شکل ۱۲-۳). ترومبوز یکی از مشکلات زندگی مدرن است، زیرا زمینه‌ساز اکثر اشکال شایع و جدی بیماری‌های قلبی- عروقی می‌باشد. در اینجا تمرکز ما بر روی علل و پیامدهای ترومبوز است و نقش آن در اختلالات قلبی- عروقی به تفصیل در فصول ۸ و ۹ آمده است.

آسیب اندوتلیال

آسیب اندوتلیال سبب فعال‌سازی پلاکت‌ها شده و به طور اجتناب‌ناپذیری زمینه‌ساز ایجاد ترومبوس در قلب و جریان خون شریانی است، جایی که سرعت بالای جریان خون مانع از تشکیل لخته می‌شود. لازم به ذکر است که لخته‌های قلبی و شریانی به طور معمول غنی از پلاکت هستند و به نظر می‌رسد که چسبندگی و فعال‌سازی پلاکت یک پیش‌نیاز ضروری برای تشکیل ترومبوس تحت فشار برشی[1] بالای موجود در شریان‌ها است. علم به این موضوع، تا حدی منطق استفاده از آسپیرین و سایر مهارکننده‌های پلاکتی را در بیماری‌های شریان کرونری و انفارکتوس حاد میوکارد روشن می‌سازد.

مسلماً، آسیب شدید اندوتلیال می‌تواند با نمایان کردن vWF و فاکتور بافتی، فرآیند ترومبوز را آغاز کند. با این وجود،التهاب و سایر محرک‌های مضر نیز می‌توانند با جابه‌جا کردن الگوی بیان ژن در اندوتلیوم به سمت وضعیت «پیش‌ترومبوزی»[2]، ترومبوز را پیش ببرند. این وضعیت گاهی فعال‌سازی یا اختلال عملکرد اندوتلیال نامیده می‌شود و ممکن است در اثر عوامل مختلفی ایجاد گردد که عبارتند از: آسیب فیزیکی، عوامل عفونی، جریان خون غیرطبیعی، سیتوکین‌ها و بقیه واسطه‌های التهاب، اختلالات متابولیک (نظیر هیپرکلسترولمی یا هموسیستینمی) و نیز سمومی که از دود سیگار جذب می‌شوند. به نظر می‌رسد فعال‌سازی اندوتلیال نقش مهمی در آغاز وقایع ترومبوتیک شریانی دارد.

نقش فعال‌سازی و اختلال عملکرد اندوتلیال در ترومبوز شریانی در فصل ۸ و ۹ نیز مورد بحث قرار گرفته است. در اینجا لازم است چند تغییر عمده پیش‌ترومبوزی را ذکر کنیم.

- تغییرات پیش‌انعقادی. سلول‌های اندوتلیال فعال شده بیان فاکتورهای انعقادی شامل ترومبومودولین، گیرنده پروتئین C اندوتلیال و مهارکننده پروتئین فاکتور بافتی را کاهش و بیان فاکتور بافتی را افزایش می‌دهند.
- آثار ضد فیبرینولیتیک. سلول‌های اندوتلیال فعال شده مهارکننده‌های فعال کننده پلاسمینوژن[3] (PAI) را ترشح می‌کنند که فیبرینولیز را با مهار فعالیت t-PA و اوروکیناز محدود می‌کند.

جریان خون غیرطبیعی

جریان خون متلاطم (بی‌نظم) از طریق ایجاد آسیب یا اختلال عملکرد اندوتلیال و نیز با ایجاد جریان‌های متقابل و کانون‌های موضعی ایستایی خون (استاز)، در ایجاد ترومبوز شریانی و قلبی نقش دارد. استاز خون عامل مهمی در تشکیل لخته‌های وریدی می‌باشد. در جریان خون طبیعی که به صورت لایه‌لایه[4] است، پلاکت‌ها (و سایر سلول‌های خونی) در مرکز مجرای عروق حرکت می‌کنند و به وسیلهٔ لایه‌ای از پلاسما که حرکت آهسته‌تری دارد از اندوتلیوم جدا می‌شوند. در مقابل، استاز خون و جریان متلاطم، آثار منفی زیر را به دنبال دارند:

- هر دو آنها باعث فعال‌شدن اندوتلیوم می‌شوند و فعالیت پیش‌انعقادی آن را تقویت می‌کنند که علت آن تا حدی به تغییرات ناشی از جریان خون در بیان ژن‌های اندوتلیال مربوط است.
- استاز، در هنگام کندی جریان، به پلاکت‌ها و گلبول‌های سفید اجازه می‌دهد که با اندوتلیوم تماس پیدا کنند.
- همچنین استاز شستشوی فاکتورهای انعقادی فعال را کند می‌کند و مانع ورود مهارکننده‌های فاکتورهای انعقادی می‌شود.

جریان خون متلاطم و استاز در برخی از وضعیت‌های بالینی در تشکیل ترومبوز شرکت دارند. پلاک‌های آترواسکلروزی زخمی، نه تنها ماتریکس خارج سلولی زیر اندوتلیوم را نمایان می‌سازند، بلکه جریان متلاطم[5] نیز ایجاد می‌کنند. اتساع‌های غیرطبیعی آئورتی و شریانی، که آنوریسم نامیده می‌شوند، موجب استاز موضعی جریان خون می‌شوند و مکان‌های مستعدی برای ترومبوز هستند (فصل ۸). انفارکتوس حاد میوکارد باعث ایجاد مناطقی از میوکارد غیرانقباضی می‌شود. بازآرایی[6] بطنی به دنبال انفارکتوس قدیمی می‌تواند منجر به ایجاد آنوریسم گردد. در هر دو مورد فوق، ترومبوز دیواره‌ای قلب، به راحتی به علت استاز موضعی خون ایجاد می‌شود (فصل ۹). تنگی دریچهٔ میترال (مثلاً متعاقب بیماری روماتیسمی قلب) باعث گشادشدن دهلیز چپ می‌شود. در حضور فیبریلاسیون دهلیزی (که جریان متلاطم ایجاد می‌کند)، یک دهلیز متسع نیز استاز ایجاد می‌کند و محلی مناسب برای تشکیل لخته می‌باشد. سندرم‌های هیپرویسکوزیته[7] (مانند پلی‌سیتمی ورا، فصل ۱۰) موجب افزایش مقاومت در برابر جریان خون و باعث استاز خون در عروق کوچک می‌شوند.

1- Shear stress
2- Prothrombotic
3- Plasminogen activator inhibitor
4- laminar
5- Turbulent
6- Remodeling
7- Hyperviscosity syndrome

افزایش انعقادپذیری

افزایش انعقادپذیری عبارت است از تمایل بالا و غیرطبیعی خون برای لخته‌شدن که به طور معمول ناشی از تغییراتی در فاکتورهای انعقادی می‌باشد. افزایش انعقادپذیری به صورت ناشایع، باعث ایجاد ترومبوز شریانی یا داخل قلبی می‌شود، در حالی که یک عامل خطر مهم زمینه‌ای در ترومبوز وریدی است. تغییر در مسیرهای انعقادی که فرد مبتلا را مستعد افزایش انعقادپذیری می‌کند، به دو گروه اختلالات اولیه (ژنتیکی) و ثانویه (اکتسابی) قابل تقسیم است (جدول ۲-۳).

افزایش انعقادپذیری اولیه (ارثی) معمولاً در اثر جهش در ژن‌های فاکتور V و پروترومبین رخ می‌دهند.

- جهش فاکتور V که آن را جهش لیدن[1] می‌نامند، از نام شهری در هلند اقتباس شده است که برای اولین بار این بیماری در آنجا توصیف شد و منجر به تغییر جایگزینی یک اسید آمینه در فاکتور V می‌شود که آن را نسبت به پروتئولیز توسط پروتئین C مقاوم می‌سازد. در نتیجه یک مسیر مهم تنظیم متقابل آنتی‌ترومبوتیک از دست می‌رود. هتروزیگوت‌ها یک افزایش ۴-۳ برابری در خطر ایجاد ترومبوز وریدی دارند، در حالی که این میزان در هموزیگوت‌ها به ۵۰-۲۵ برابر می‌رسد. در بین بیماران مبتلا به ترومبوز راجعه وریدهای عمقی (DVT)، فراوانی فاکتور V لیدن به ۶۰٪ می‌رسد. این جهش در ۱۵-۲٪ افراد نژاد اروپایی دیده می‌شود و با درجات مختلف در بقیه گروه‌های آمریکایی مشاهده می‌گردد که عمدتاً به علت ترکیب جمعیت می‌باشد.
- جابجایی یک نوکلئوتید منفرد در ناحیه ترجمه نشده ۳' ژن پروترومبین، در ۱ تا ۲ درصد جمعیت یافت می‌شود. این واریانت منجر به افزایش بیان ژن پروترومبین و افزایش تقریباً سه برابری خطر ترومبوز وریدی می‌گردد.
- وضعیت‌های افزایش انعقادپذیری اولیه که شیوع کمتری دارند عبارتند از کمبود ارثی ضدانعقادهایی مانند آنتی‌ترومبین، پروتئین C یا پروتئین S. بیماران مبتلا معمولاً با ترومبوز وریدی و ترومبوآمبولی راجعه در نوجوانی یا اوایل بزرگسالی مراجعه می‌کنند.
- سطوح بسیار افزایش یافته هوموسیستئین مثلاً در بیماران مبتلا به کمبود ارثی سیستاتیون بتا سنتاز مرتبط با ایجاد ترومبوز شریانی و وریدی است. مطالعات پیشنهاد کرده‌اند که افزایش متوسط هوموسیستئین که در ۵ تا ۷ درصد جمعیت مشاهده می‌شود، ممکن است با افزایش خطر ترومبوآمبولی‌های وریدی همراه باشد.

جدول ۲-۳. حالات افزایش انعقادپذیری

اولیه (ژنتیکی)
شایع (بیش از ۱٪ جمعیت در ایالات متحده)
جهش فاکتور V (واریانت Arg506Glu، فاکتور V لیدن)
جهش پروترومبین (واریانت G20210A)
افزایش سطح فاکتور VIII، IX، یا XI یا فیبرینوژن
نادر
کمبود آنتی‌ترومبین III
کمبود پروتئین C
کمبود پروتئین S
بسیار نادر
نقایص فیبرینولیز
هوموسیستینوری هموزیگوت
ثانویه (اکتسابی)
خطر زیاد برای ترومبوز
بی‌حرکتی یا استراحت در بستر به مدت طولانی
انفارکتوس میوکارد
فیبریلاسیون دهلیزی
آسیب بافتی (جراحی، شکستگی، سوختگی)
سرطان
دریچه‌های مصنوعی قلب
انعقاد منتشر داخل عروقی
ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین
سندرم آنتی‌بادی آنتی‌فسفولیپید
خطر افزایش یافته برای ترومبوز
کاردیومیوپاتی
سندرم نفروتیک
وضعیت‌های همراه با افزایش استروژن (بارداری و دوره پس از زایمان)
مصرف قرص‌های ضد بارداری خوراکی
آنمی سلول داسی
سیگارکشیدن

1- Leiden

گرچه در ناقلین هتروزیگوت فاکتور V لیدن و واریانت ژن پروترومبین خطر ترومبوز تنها اندکی افزایش می‌یابد، ولی به دو دلیل این فاکتورهای ژنتیکی اهمیت مضاعفی دارند: اول اینکه، هموزیگوت‌ها و هتروزیگوت‌های مرکب آنها چندان ناشایع نیستند و چنین افرادی خطر بالاتری برای ایجاد ترومبوز دارند. نکته دوم اینکه، افراد هتروزیگوت چنانچه در معرض عوامل خطر اکتسابی نظیر حاملگی، استراحت طولانی‌مدت در بستر و سفرهای هوایی طولانی قرار بگیرند، خطر بالاتری برای ایجاد ترومبوز خواهند داشت. بنابراین، علل ارثی افزایش انعقادپذیری در بیماران جوان (زیر ۵۰ سال) حتی در صورت وجود علل اکتسابی نیز باید مدنظر قرار گیرد. بیمارانی که برای فاکتور V لیدن هتروزیگوت هستند و DVT داشته‌اند، در غیاب فاکتور خطر قابل کنترل معمولاً به صورت مادام‌العمر تحت درمان ضد انعقاد برای جلوگیری از DVT و آمبولی‌های ریوی راجعه قرار می‌گیرند. در حالی که بیمارانی که هموزیگوت هستند و DVT داشته‌اند، حتی در صورت وجود فاکتور خطر قابل کنترل، تحت درمان ضد انعقاد مادام‌العمر قرار می‌گیرند.

اگرچه اثر کاملاً آموزنده بررسی ژنتیک بیماران با DVT، اثبات شده است، شایان ذکر است که اغلب بیماران دچار DVT، فاکتور خطر ژنتیکی شناخته شده ندارند و در تعداد زیادی از بیماران با فاکتور خطر ژنتیکی شایع (فاکتور V لیدن) هرگز DVT ایجاد نمی‌شود. بنابراین تست ژنتیک معمولاً محدود به افراد با سابقه فامیلی قوی برای DVT است و یا در کسانی که DVT در سنین جوانی (کمتر از ۵۰ سال) در غیاب فاکتور خطر اکتسابی ایجاد می‌شود.

افزایش انعقادپذیری ثانویه (اکتسابی) در بسیاری از زمینه‌ها مشاهده می‌شود (**جدول ۲-۳**). در برخی از وضعیت‌ها (مانند تروما یا نارسایی قلبی) استاز خون یا آسیب عروقی مهم‌ترین عامل می‌باشد. افزایش انعقادپذیری همراه با مصرف قرص‌های ضد بارداری خوراکی و بارداری، احتمالاً به دلیل افزایش تولید فاکتورهای انعقادی و کاهش تولید آنتی‌ترومبین III در کبد می‌باشد. در سرطان‌های منتشر، آزادسازی محصولات پیش‌انعقادی از تومور (مثل موسین از آدنوکارسینوم)، مستعدکنندهٔ ترومبوز است. افزایش انعقادپذیری که با افزایش سن دیده می‌شود ممکن است به دلیل افزایش تجمع پلاکتی و کاهش آزادسازی PGI_2 از اندوتلیوم باشد. سیگارکشیدن و چاقی با مکانیسم‌های ناشناخته‌ای، باعث افزایش انعقادپذیری می‌شوند.

از میان علل اکتسابی وضعیت‌های افزایش انعقادپذیری، دو مورد جزء مشکلات مهم بالینی محسوب شده و نیاز به توجه ویژه‌ای دارند:

- **سندرم ترومبوسیتوپنی القا شده توسط هپارین[1] (HIT).** این سندرم در حدود ۵٪ از بیماران تحت درمان با هپارین شکسته نشده[2] (برای مقاصد درمانی ضدانعقادی) رخ می‌دهد و موجب القای اتوآنتی‌بادی‌هایی می‌شود که به کمپلکس هپارین و فاکتور ۴ پلاکتی (PF_4) متصل می‌گردند (فصل ۱۰). به نظر می‌رسد آنتی‌بادی کمپلکس‌های PF_4 - هپارین به گیرنده Fc بر روی سطوح پلاکتی متصل شده و باعث فعال‌سازی، تجمع و برداشت پلاکت‌ها از جریان خون می‌شوند. نتیجه کلی، ایجاد یک حالت پیش لخته‌ای (پروترومبوتیک) علی‌رغم تجویز هپارین و شمارش پایین پلاکت می‌باشد. فرآورده‌های نوین هپارین شکسته شده با وزن مولکولی پایین، با شیوع کمتری باعث القاء این اتوآنتی‌بادی‌ها می‌شوند، ولی اگر به دلیل تماس قبلی با هپارین آنتی‌بادی‌ها از قبل تشکیل شده باشند، همچنان می‌توانند باعث ترومبوز شوند.
- **سندرم آنتی‌بادی ضد فسفولیپید.** این سندرم (که قبلاً سندرم ضد انعقاد لوپوسی[3] نامیده می‌شد) دارای تظاهرات بالینی گوناگونی شامل ترومبوزهای راجعه، سقط‌های مکرر، وژتاسیون دریچه قلبی و ترومبوسیتوپنی است. بسته به بستر عروقی درگیر شده، تظاهرات بالینی ممکن است شامل آمبولی ریوی (به دنبال ترومبوز وریدی اندام تحتانی)، هیپرتانسیون ریوی (ناشی از آمبولی‌های ریوی راجعه)، سکته مغزی، انفارکتوس روده یا هیپرتانسیون ناشی از بیماری عروق کلیوی باشد. به نظر نمی‌رسد، سقط جنین با ترومبوز قابل توجیه باشد. بلکه احتمالاً ناشی از تداخلاتی است که با واسطه آنتی‌بادی‌ها در رشد و تمایز تروفوبلاست‌ها ایجاد می‌شود و منجر به نارسایی در تشکیل جفت می‌گردد. به علاوه، سندرم آنتی‌بادی ضد فسفولیپید یکی از علل میکروآنژیوپاتی کلیوی است که سبب نارسایی کلیوی همراه با ترومبوزهای متعدد مویرگی و شریانی می‌شود (فصل ۱۲).

نامگذاری سندرم آنتی‌بادی ضد فسفولیپید به دلیل حضور آنتی‌بادی‌های در گردش در این بیماران است که به

1- Heparin-induced thrombocytopenia
2- unfractionated heparin
3- Lupus anti-coagulant syndrome

فسفولیپیدها متصل می‌شوند. البته این نامگذاری گمراه‌کننده است. زیرا به نظر می‌رسد که مهم‌ترین اثرات پاتولوژیک، با واسطه آنتی‌بادی‌هایی ایجاد می‌شوند که به اپی‌توپ‌هایی روی پروتئین‌های القا شده یا آشکار شده توسط فسفولیپیدها اتصال می‌یابند. هدف‌های احتمالی آنتی‌بادی‌ها عبارتند از: β_2 گلیکوپروتئین ۱، یک پروتئین پلاسمایی مرتبط با سطح سلول‌های اندوتلیال و تروفوبلاست‌ها. در داخل بدن، به نظر می‌رسد که آنتی‌بادی‌ها به β_2 گلیکوپروتئین I و شاید پروتئین‌های دیگر متصل می‌شوند و از طریق آنها با مکانیسم‌های ناشناخته‌ای سبب افزایش انعقادپذیری می‌گردند. با این وجود، در فضای آزمایشگاه آنتی‌بادی‌ها، فسفولیپیدها را خنثی کرده و در آزمایشات ایجاد لخته تداخل ایجاد می‌کنند (بنابراین آنها ضد انعقاد هستند). به علاوه، این آنتی‌بادی‌ها مکرراً سبب نتایج مثبت کاذب در آزمایش سرولوژیک سیفیلیس می‌شوند. زیرا آنتی‌ژنی که در آزمایشات استاندارد سیفیلیس به کار می‌رود، در فسفولیپید کاردیولیپین جای‌گذاری شده است.

سندرم آنتی‌بادی ضد فسفولیپید دو شکل اولیه و ثانویه دارد. در بیماران مبتلا به یک بیماری خودایمنی شناخته شده مثل لوپوس اریتماتو سیستمیک (فصل ۵)، سندرم ضد فسفولیپید ثانویه قابل مشاهده است (که نامگذاری قدیمی‌تر سندرم ضد انعقاد لوپوسی به خاطر ارتباط با لوپوس می‌باشد). در سندرم ضد فسفولیپید اولیه، بیماران تنها تظاهرات افزایش انعقادپذیری را نشان می‌دهند و شواهدی مبنی وجود بر سایر اختلالات خودایمنی وجود ندارد. درمان، عبارت است از داروهای ضد انعقاد و سرکوب ایمنی. اگرچه آنتی‌بادی‌های ضد فسفولیپید به وضوح با اختلالات ترومبوتیک همراهی دارند ولی در ۵٪ تا ۱۵٪ از افراد ظاهراً طبیعی نیز یافت شده‌اند و این موضوع نشان می‌دهد که این آنتی‌بادی‌ها برای ایجاد یک سندرم تمام عیار لازم هستند، ولی کافی نمی‌باشند.

ریخت‌شناسی

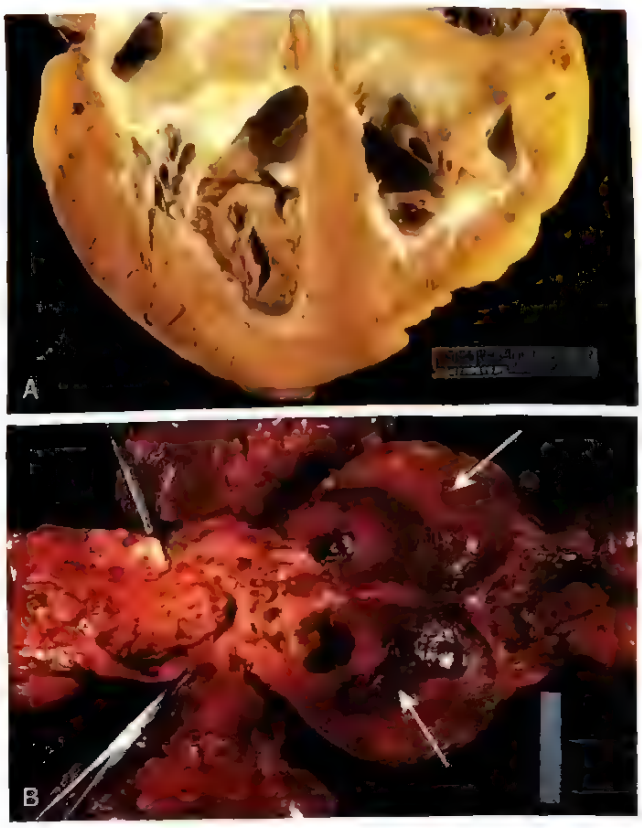
لخته‌ها ممکن است در هر جایی از دستگاه قلبی عروقی ایجاد شوند. لخته‌های شریانی یا قلبی معمولاً در محل آسیب اندوتلیوم یا جریان متلاطم ایجاد می‌شوند. لخته‌های وریدی به طور معمول در مناطقی که خون استاز دارد رخ می‌دهند. لخته‌ها به صورت موضعی به سطح عروق زیرین خود متصل می‌گردند و تمایل دارند به سمت قلب گسترش پیدا کنند. بنابراین لخته‌های شریانی از نقطه اتصالشان در جهت رو به عقب رشد می‌کنند، در حالی که لخته‌های وریدی در جهت جریان خون، گسترش می‌یابند. دنباله قسمت گسترش یافته لخته، ممکن است اتصال سستی داشته باشد و مستعد قطعه‌قطعه‌شدن و مهاجرت در خون به صورت آمبولی باشد.

ترومبوزها می‌توانند در نمای ظاهری (و میکروسکوپی)، لایه‌های واضحی داشته باشند که به آن **خطوط زان (Zahn)** می‌گویند. این خطوط به وسیلهٔ لایه‌های روشن پلاکت و فیبرین ایجاد می‌شود که به طور متناوب در لابه‌لای لایه‌های تیره‌تری قرار می‌گیرند که غنی از گلبول‌های قرمز هستند. اهمیت خطوط زان در این است که این خطوط تنها در ترومبوزهایی دیده می‌شوند که در هنگام جریان داشتن خون ایجاد شده‌اند. در نتیجه وجود آن‌ها می‌تواند ترومبوزهای قبل از مرگ را از لخته‌های ساده فاقد لایه‌بندی ایجاد شده پس از مرگ افتراق دهد. گرچه لخته‌هایی که در جریان کند وریدی تشکیل شده‌اند، در بررسی سطحی مشابه لخته پس از مرگ به نظر می‌آیند، با این حال، ارزیابی دقیق معمولاً لایه‌بندی‌های ناواضحی را نشان می‌دهد.

ترومبوزهایی که از حفرات قلبی یا مجرای آئورت منشأ می‌گیرند **ترومبوزهای جداری**[1] نامیده می‌شوند. انقباض غیرطبیعی میوکارد (مثلاً در آریتمی‌ها، کاردیومیوپاتی اتساعی، یا انفارکتوس میوکارد) یا آسیب به اندومیوکارد (مثلاً در میوکاردیت، ترومای ناشی از ورود کاتتر) منجر به تشکیل لخته‌های جداری در قلب می‌شوند (**شکل ۱۳A-۳**)، در حالی که پلاک‌های آترواسکلروزی زخمی و اتساع آنوریسمی، ترومبوزهای آئورتی را سبب می‌گردند (**شکل ۱۳B-۳**).

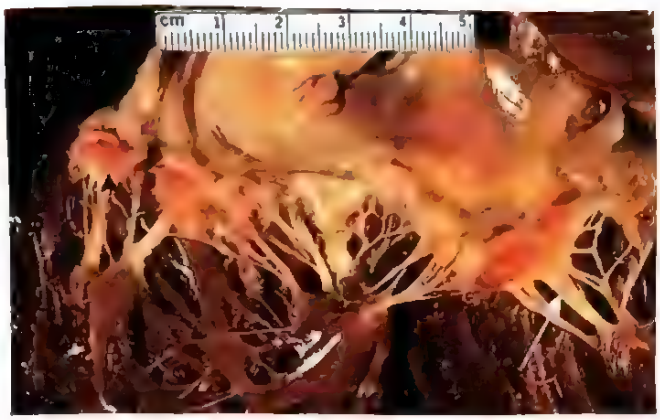
ترومبوزهای شریانی اغلب سبب انسداد می‌شوند. آنها به طور معمول غنی از پلاکت هستند زیرا علل زمینه‌ای تشکیل آنها (مثل آسیب اندوتلیال) منجر به فعال‌سازی پلاکت‌ها می‌شود. اگر چه لخته‌های شریانی معمولاً روی یک پلاک آترواسکلروزی زخمی سوار می‌شوند، با این حال انواع دیگر آسیب عروقی (مثل واسکولیت، تروما) نیز ممکن است به عنوان عامل محرک زمینه‌ای مطرح باشند.

1- mural thrombi



شکل ۱۳-۳. ترومبوزهای جداری. (A) ترومبوز در راس بطن‌های چپ و راست، بر روی اسکار فیبروز سفید تشکیل شده‌اند. (B) ترومبوز لایه‌لایه *(پیکان)* در یک آنوریسم متسع آئورت شکمی. ترومبوزهای جداری شکننده بسیاری نیز روی ضایعات آترواسکلروزی پیشرفته در آئورت پروگزیمال‌تر تشکیل شده‌اند *(سمت چپ تصویر)*.

ترومبوزهای وریدی (فلبوترومبوز) تقریباً همیشه منجر به انسداد می‌شوند. آنها معمولاً تا فاصله‌ای به سمت قلب گسترش می‌یابند و قالب درازی در مجرای رگ می‌سازند که مستعد ایجاد آمبولی است. از آنجا که این لخته‌ها در جریان کند خون وریدی شکل می‌گیرند، حاوی گلبول‌های قرمز به دام افتاده بیشتری هستند و بنابراین ترومبوزهای قرمز یا ترومبوزهای استاز نامیده می‌شوند. وریدهای اندام تحتانی شایع‌ترین وریدهای درگیر هستند (۹۰٪ ترومبوزهای وریدی). با این وجود لخته‌های وریدی ممکن است در اندام‌های فوقانی، شبکه وریدی اطراف پروستات، یا وریدهای تخمدانی و اطراف رحمی ایجاد شوند. تحت شرایط ویژه‌ای مثلاً در بیماران دچار وضعیت افزایش انعقادپذیری، ممکن است لخته‌های وریدی در سینوس‌های سخت شامه، ورید پورت یا ورید کبدی یافت شوند.



شکل ۴-e۳. اندوکاردیت لیمبن ساکس در بیماری با لوپوس اریتماتوز سیستمیک. وژتاسیون‌ها به صورت مواد خاکستری- قرمز بر روی لت‌های دریچه میترال و به میزان کمتری روی کورداتندینا *(پیکان)* مشاهده می‌شوند.

لخته‌های پس از مرگ گاهی اوقات در اتوپسی با ترومبوزهای وریدی اشتباه می‌شوند. هر چند که لخته‌های پس از مرگ ژلاتینی هستند و به دلیل ته‌نشین شدن گلبول‌های قرمز، بخش زیرین (dependent) آنها به رنگ قرمز تیره می‌باشد، و یک جزء بالایی به رنگ زرد "چربی جوجه"[1] دارند. آنها معمولاً به دیواره عروقی زیرین نچسبیده‌اند. در عوض، ترومبوزهای قرمز محکم هستند، به صورت موضعی به دیواره رگ اتصال دارند و حاوی رشته‌های خاکستری رنگ فیبرین رسوب کرده می‌باشند.

ترومبوزهای روی دریچه‌های قلب وژتاسیون نامیده می‌شود. عفونت‌های باکتریایی یا قارچی منتقله از خون ممکن است منجر به آسیب دریچه و ایجاد توده‌های ترومبوتیک بزرگ (اندوکاردیت عفونی، فصل ۹) شوند. وژتاسیون‌های استریل نیز می‌توانند روی دریچه‌های غیرعفونی مبتلایان به حالات افزایش انعقادپذیری ایجاد شوند که به آن اندوکاردیت ترومبوتیک غیر باکتریایی (فصل ۹) می‌گویند. با شیوع کمتر، اندوکاردیت وروکوز استریل (اندوکاردیت لیمبن ساکس)[2] (شکل ۴-e۳)، ممکن است در بیمارانی ایجاد شود که دچار لوپوس اریتماتوز سیستمیک هستند (فصل ۵).

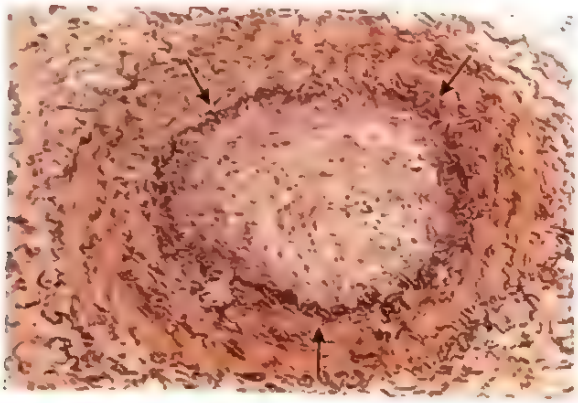
1- Chicken fat

2- Libman-Sacks endocarditis

سرنوشت ترومبوز

اگر بیمار از آثار اولیه ترومبوز جان سالم به در ببرد، ترومبوزها در روزها یا هفته‌های آینده دچار ترکیبی از چهار فرآیند زیر می‌شود:

- **گسترش**[1]. ترومبوز ممکن است پلاکت و فیبرین بیشتری جمع کند و بزرگ شود و به این ترتیب احتمال انسداد عروقی یا آمبولی افزایش یابد.
- **ایجاد آمبولی**. بخشی یا کل لخته ممکن است از جای خود کنده شده و به محل دیگری از سیستم عروقی منتقل شود.
- **انحلال**. اگر لخته تازه تشکیل شده باشد، فعال‌شدن فاکتورهای فیبرینولیتیک ممکن است به چروکیدگی سریع و انحلال کامل آن منجر شود. در لخته‌های قدیمی‌تر، پلی‌مریزاسیون وسیع فیبرین، لخته را نسبت به پروتئولیز با واسطه پلاسمین مقاوم‌تر می‌کند و حل‌شدن لخته به طور مؤثر انجام نمی‌شود. اکتساب چنین مقاومتی نسبت به لیز به لحاظ بالینی دارای اهمیت است، زیرا تجویز عوامل درمانی فیبرینولیتیک (مثل t-PA در زمینه ترومبوز کرونری حاد) اگر در عرض چند ساعت بعد از تشکیل ترومبوز صورت نگیرد، عموماً مؤثر نخواهد بود.
- **سازمان‌یابی (ارگانیزاسیون) و مجراسازی مجدد**[2]. ترومبوزهای قدیمی‌تر با رشد سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های عضله صاف و فیبروبلاست‌ها به داخل لخته، ارگانیزه می‌شوند (شکل ۱۴-۳). با گذشت زمان، مجاری مویرگی تشکیل می‌شوند که ـ به صورت محدود ـ مسیری را در طول ترومبوز ایجاد می‌کنند و به این ترتیب بازماندن مجرای قبلی را دوباره برقرار می‌سازند. با تداوم مجراسازی مجدد، گاه ترومبوز تبدیل به توده‌ای از بافت همبند پرعروق می‌شود که در نهایت جزئی از دیواره رگ بازسازی شده خواهد بود. گاهی، مرکز لخته به جای ارگانیزاسیون، دچار هضم آنزیمی می‌شود که علت آن احتمالاً آزادشدن آنزیم‌های لیزوزومی از گلبول‌های سفید به دام افتاده است.



شکل ۱۴-۳. یک ترومبوز سازمان‌یابی شده (ارگانیزه). بزرگنمایی پایین یک شریان دچار ترومبوز، که برای الاستین رنگ‌آمیزی شده است. مجرای اصلی رگ با لامینای الاستیک داخلی *(پیکان‌ها)* محصور شده و با ترومبوز ارگانیزه کاملاً پر شده است.

ویژگی‌های بالینی. ترومبوزها به این دلیل مهم هستند که باعث انسداد شریان‌ها و وریدها می‌شوند و نیز می‌توانند آمبولی ایجاد کنند. اهمیت بالینی هر کدام از اینها به محلی که ترومبوز در آن ایجاد شده است، بستگی دارد. بنابراین در حالی که لخته‌های وریدی ممکن است باعث احتقان و ادم در بستر عروقی دیستال به محل انسداد شوند، عارضه بسیار نگران‌کننده، امکان فرستادن آمبولی به ریه‌ها و مرگ است. برعکس، با وجود این که ترومبوزهای شریانی می‌توانند آمبولی ایجاد کنند، ولی نقش آنها در انسداد عروقی (مانند عروق کرونر یا مغزی) و ایجاد انفارکتوس موضعی بسیار مهم‌تر می‌باشد.

اکثر ترومبوزهای وریدی در وریدهای سطحی یا عمقی اندام تحتانی رخ می‌دهند. لخته‌های وریدی سطحی معمولاً در سیستم صافن ایجاد می‌شوند، مخصوصاً وقتی که بیمار واریس داشته باشد. این لخته‌ها بندرت آمبولی ایجاد می‌کنند، ولی می‌توانند دردناک باشند و به دلیل اختلال در تخلیه وریدی، باعث احتقان موضعی و تورم می‌شوند و نیز پوست روی ضایعه را مستعد عفونت و زخم‌های واریسی می‌نمایند. لخته‌های وریدی عمقی (DVT) در وریدهای بزرگ‌تر اندام تحتانی، در محل مفصل زانو یا بالاتر از آن (مثل وریدهای پوپلیتئال، فمورال و ایلیاک) جدی‌تر هستند، چون مستعد ایجاد آمبولی هستند. گرچه این DVTها نیز می‌توانند منجر به ادم و درد موضعی گردند ولی با این حال انسداد وریدی ممکن است توسط عروق جانبی جبران شود. در نتیجه، لخته‌های وریدی عمقی تقریباً در ۵۰ درصد بیماران کاملاً بدون علامت هستند و فقط بعد از این که آمبولی ریوی ایجاد کردند، تشخیص داده می‌شوند.

DVT اندام تحتانی ممکن است با استاز و حالات افزایش انعقادپذیری همراهی داشته باشد که قبلاً توضیح داده شده است (جدول ۲-۳). بنابراین عوامل شایع مستعدکننده آن عبارتند از نارسایی احتقانی قلب، استراحت در بستر و

1- propagation
2- recanalization

بی‌حرکتی. دو عامل اخیر عمل دوشیدن توسط عضلات اندام تحتانی را کاهش می‌دهند و بنابراین بازگشت وریدی را کند می‌کنند. تروما، جراحی و سوختگی‌ها نه تنها بیمار را بی‌حرکت می‌کنند، بلکه باعث آسیب عروقی، آزادسازی مواد پیش‌انعقادی، افزایش تولید فاکتورهای انعقادی توسط کبد و کاهش تولید t-PA نیز می‌شوند. بسیاری از عوامل در اختلال ترومبوتیک دوره حاملگی نقش دارند. علاوه بر احتمال ورود مایع آمنیوتیک به جریان خون در هنگام زایمان، فشار حاصل از بزرگ‌شدن جنین و رحم می‌تواند باعث ایجاد استاز در وریدهای اندام تحتانی شود. همچنین اواخر بارداری و دوران بعد از زایمان به علت تغییرات ناشی از هورمون‌ها در پروتئین‌های پلاسما با افزایش انعقادپذیری همراه است. آزادسازی مواد پیش انعقادی از تومورها مسؤول اصلی افزایش خطر پدیده‌های ترومبوآمبولی است که در سرطان‌های منتشر دیده می‌شود و در اصطلاح آن را گاهی اوقات ترومبوفلبیت مهاجر[1] می‌گویند، زیرا تمایل دارد بسترهای وریدی مختلفی را به طور موقت درگیر کند. این پدیده را سندرم ترووسو[2] نیز می‌نامند (به یاد پزشکی که هم این اختلال را توصیف کرد و هم از این اختلال رنج می‌برد). صرف نظر از زمینه ویژهٔ بالینی، خطر DVT در افراد بالای ۵۰ سال افزایش می‌یابد و هم‌چنین در مردان نسبت به زنان بیشتر است.

آترواسکلروز یکی از علل عمده ترومبوزهای شریانی است، زیرا این اختلال با از دست رفتن یکپارچگی اندوتلیال و نیز با جریان غیرطبیعی خون همراهی دارد (شکل ۱۳B-۳). انفارکتوس میوکارد می‌تواند زمینه را برای ایجاد ترومبوزهای جداری در قلب مهیا کند، زیرا باعث انقباضات دیس‌کینتیک میوکارد و آسیب اندوکارد می‌شود (شکل ۱۳A-۳). همچنین بیماری روماتیسمی قلب با ایجاد اتساع در دهلیز و فیبریلاسیون دهلیزی می‌تواند سبب تشکیل ترومبوزهای جداری دهلیزی گردد. ترومبوزهای جداری قلبی و آئورتی هر دو مستعد ایجاد آمبولی هستند. اگرچه هر بافتی ممکن است درگیر شود ولی مغز، کلیه‌ها و طحال با احتمال بیشتری هدف قرار می‌گیرند که ناشی از جریان خون غنی آنها می‌باشد.

انعقاد منتشر داخل عروقی (DIC)

DIC عبارت است از بروز ترومبوز گسترده در گردش خون عروق کوچک (میکروسیرکولاسیون) که می‌تواند ناگهانی یا به صورت تدریجی ظاهر شود. DIC ممکن است در طیفی از اختلالات، از عوارض مامایی تا بدخیمی‌های پیشرفته مشاهده شود. ترومبوز گسترده در عروق ریز، پلاکت‌ها و پروتئین‌های انعقادی را مصرف می‌کند (بنابراین کوآگولوپاتی مصرفی هم نامیده می‌شود) و همزمان مکانیسم‌های فیبرینولیتیک را فعال می‌سازد. نتیجه نهایی این است که تشکیل گسترده لخته همراه با خونریزی، همزمان در یک بیمار مشاهده می‌شود. این اختلال به تفصیل همراه با سایر اختلالات خونریزی دهنده در فصل ۱۰ مورد بحث قرار گرفته است.

آمبولی

آمبولی یک توده مجزای داخل عروقی جامد، مایع یا گاز می‌باشد که به وسیلهٔ خون به محل دورتر از نقطهٔ منشأ آن حمل می‌شود و در آنجا اغلب اختلال عملکرد بافت و یا انفارکتوس ایجاد می‌کند. در اکثر موارد آمبولی‌ها از یک ترومبوز جدا شده منشأ می‌گیرند، بنابراین معمولاً اصطلاح ترومبوآمبولی در مورد آنها به کار می‌رود. اشکال کمتر شایع آمبولی عبارتند از: قطرات چربی، حباب‌های هوا یا نیتروژن، ذرات آترواسکلروزی (آمبولی کلسترولی)، قطعات تومور، تکه‌های مغز استخوان، و مایع آمنیوتیک. آمبولی‌ها به طور اجتناب‌ناپذیر در عروق کوچک که اجازه عبور به آنها نمی‌دهند گیر می‌کنند. در نتیجه موجب انسداد عروقی نسبی یا کامل می‌شوند. بسته به محل منشأ، آمبولی‌ها ممکن است در هر جایی از درخت عروقی گیر کنند. پیامد اولیه آمبولی‌های سیستمیک، نکروز ایسکمیک (انفارکتوس) بافت‌های پایین دست آنهاست، در حالی که آمبولی در گردش خون ریوی معمولاً منجر به هیپوکسی، افت فشارخون و نارسایی قلب سمت راست می‌شود.

ترومبوآمبولی ریوی

آمبولی‌های ریوی از ترومبوز وریدهای عمقی منشأ می‌گیرند و مسئول شایع‌ترین شکل بیماری‌های ترومبوآمبولیک می‌باشند. آمبولی ریوی (PE) مسئول ۱۰۰,۰۰۰ مرگ در سال در ایالات متحده است. فاکتورهای خطر برای PE مشابه موارد ترومبوز وریدهای عمقی می‌باشد (قبل‌تر را ببینید)، چرا که در بیش از ۹۵ درصد موارد، آمبولی وریدی از ترومبوزهای درون وریدهای عمقی اندام تحتانی، بالای سطح حفره پوپلیته منشأ می‌گیرند.

1- Migratory thrombophlebitis
2- Trousseau's syndrome

شکل ۱۵-۳. آمبولی که از ترومبوز وریدی عمقی اندام تحتانی منشاگرفته و در یک شاخه شریان ریوی گیر افتاده است.

ترومبوزهای جداشده از DVT، از عروقی که به تدریج بزرگتر می‌شوند عبور می‌کنند و معمولاً از سمت راست قلب گذشته و در سیستم عروق ریوی به دام می‌افتند. بسته به اندازه، PE ممکن است موجب انسداد شریان ریوی اصلی شود، یا در محل دو شاخه‌شدن شریان‌های ریوی راست و چپ گیر بیفتد (آمبولی زینی شکل[1])، یا به داخل آرتریول‌های منشعب شونده کوچک‌تر راه یابد (شکل ۱۵-۳). آمبولی‌های متعدد، به طور شایعی رخ می‌دهند. آنها به صورت متوالی یا به شکل رگباری از آمبولی‌های کوچک‌تر هستند که از لخته منفرد بزرگی ایجاد شده‌اند. بیماری که یک بار دچار آمبولی ریوی شده است، در معرض خطر برای آمبولی‌های بیشتر می‌باشد. گاهی یک آمبولی وریدی می‌تواند از یک نقص موجود در دیواره بین دو دهلیز یا بین دو بطن عبور کند و به گردش خون سیستمیک راه یابد (آمبولی متناقض[2]). بحث کامل‌تری از PE در فصل ۱۱ ارائه شده است. ویژگی‌های بالینی و پاتولوژیک اصلی این اختلال عبارتند از:

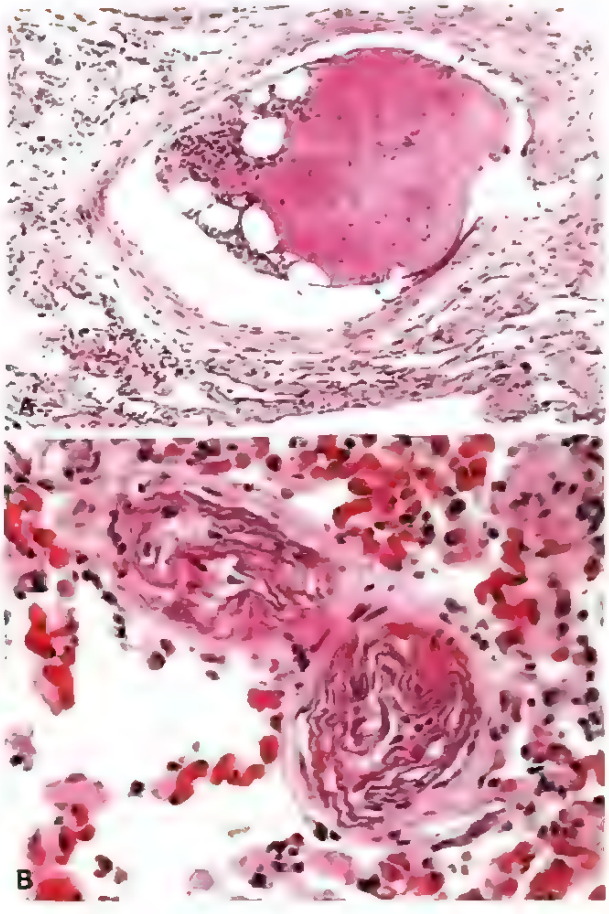
- اغلب آمبولی‌های ریوی (۶۰ تا ۸۰ درصد) کوچک و از نظر بالینی بی سروصدا هستند. به مرور زمان، آمبولی‌ها سازمان‌یابی می‌شوند و با جدار رگ ادغام می‌گردند. در برخی موارد سازمان‌یابی ترومبوآمبولی، شبکه‌های فیبروتیک پل زننده‌ای را بر جای می‌گذارد.
- در انتهای دیگر طیف، یک آمبولی بزرگ که یک شریان اصلی ریوی را مسدود کند، می‌تواند منجر به مرگ ناگهانی شود.
- انسداد شرایین با اندازهٔ متوسط به وسیله آمبولی معمولاً موجب انفارکتوس ریوی نمی‌شوند، زیرا از طریق گردش خون شریانی برونشی سالم، خون‌رسانی به منطقهٔ دچار آمبولی انجام می‌شود (گردش خون دوگانه). با این وجود، یک آمبولی مشابه در جریان نارسایی سمت چپ قلب (و در نتیجه کاهش خون‌رسانی شریان برونشی) ممکن است باعث انفارکت ریوی گردد.
- آمبولی در شاخه‌های کوچک آرتریولی انتهایی گردش خون ریوی معمولاً منجر به انفارکتوس می‌گردد و گاهی اوقات ممکن است باعث پارگی مویرگ‌های بدون اکسیژن و خونریزی شود.
- آمبولی‌های متعدد راجعه که به مرور زمان اتفاق می‌افتند ممکن است باعث هیپرتانسیون ریوی همراه با نارسایی بطن راست (کورپولمونال)[3] شوند.

ترومبوآمبولی سیستمیک

اکثر آمبولی‌های سیستمیک (۸۰٪) از ترومبوزهای جداری داخل قلبی منشأ می‌گیرند که $\frac{2}{3}$ آنها با انفارکت بطن چپ و ۲۵٪ با اتساع دهلیز چپ (مثلاً ثانویه به بیماری دریچه میترال)، همراهند. بقیه آنها از آنوریسم‌های آئورت، لخته‌های سوار شده بر پلاک‌های آترواسکلروتیک زخمی، قطعه‌قطعه‌شدن وژتاسیون‌های دریچه‌ای یا از سیستم وریدی (آمبولی متناقض) منشأ می‌گیرند. ۱۰ تا ۱۵٪ از آمبولی‌های سیستمیک منشأ ناشناخته دارند.

برخلاف آمبولی‌های وریدی که عمدتاً در ریه جای می‌گیرند، آمبولی‌های شریانی عملاً می‌توانند به هر نقطه‌ای منتقل شوند. قاعدتاً محل نهایی گیر افتادن آمبولی به نقطهٔ منشأ آن و میزان نسبی جریان خون در بافت‌های پایین‌دستی بستگی دارد. مکان‌های شایع آمبولی شریانی عبارتند از: اندام‌های تحتانی (۷۵٪) و سیستم عصبی مرکزی (۱۰٪) و به میزان کمتر روده‌ها، کلیه‌ها و طحال. عواقب آمبولی به قطر رگ مسدود شده، حضور یا عدم حضور پشتیبانی عروق جانبی و میزان حساسیت بافت مبتلا به آنوکسی بستگی دارد، اما انفارکتوس شایع است، زیرا آمبولی‌های شریانی اغلب در شریان‌های انتهایی گیر می‌کنند.

1- Saddle embolus
2- Paradoxical embolism
3- Cor pulmonale



شکل ۱۶-۳. انواع غیرمعمول آمبولی. (A) آمبولی چربی. آمبولی از اجزای خون‌ساز و سلول‌های چربی(*فضاهای ورشن*) تشکیل شده است که به یک ترومبوز چسبیده است. (B) آمبولی مایع آمنیوتیک. دو آرتریول کوچک ریوی با سلول‌های سنگفرشی جنینی لایه‌لایه و پیچ‌خورده پر شده‌اند. ریه اطراف ادماتو و محتقن است.

آمبولی چربی

آسیب خردکننده بافت نرم یا پارگی سینوزوئیدهای عروقی مغز استخوان (ناشی از شکستگی استخوان‌های بلند)، گلبول‌های چربی میکروسکوپی و اجزاء مغز استخوان همراه آنها را به گردش خون آزاد می‌کند. آمبولی‌های چربی (شکل ۱۶A-۳) یافته‌های تصادفی شایعی پس از احیاء قلبی ریوی شدید می‌باشند و احتمالاً پیامدهای بالینی ناچیزی دارند. برعکس تعداد اندکی از بیماران با آسیب‌های اسکلتی شدید دچار سندرم آمبولی چربی علامت‌دار می‌شوند که مشخصات آن شامل نارسایی ریوی، علایم عصبی، کم‌خونی، ترومبوسیتوپنی و بثورات منتشر به شکل پتشی می‌باشد. علایم و نشانه‌های بالینی یک تا سه روز پس از آسیب ظاهر می‌شوند که به صورت شروع ناگهانی تاکی‌پنه، دیس‌پنه، تاکی‌کاردی، تحریک‌پذیری و بی‌قراری می‌باشد و می‌تواند به سرعت به سوی هذیان یا کوما پیشرفت نماید. مرگ در ۱۰٪ موارد اتفاق می‌افتد. ترومبوسیتوپنی را به چسبیدن پلاکت‌ها به گلبول‌های چربی و متعاقباً تجمع آنها یا به دام افتادن آنها در طحال نسبت می‌دهند. کم‌خونی نیز به شکل مشابهی می‌تواند ناشی از تجمع گلبول‌های قرمز و/یا همولیز باشد. بثورات پتشی (که در ۲۰٪ تا ۵۰٪ موارد دیده می‌شود) ناشی از بروز ترومبوسیتوپنی بوده و می‌تواند ویژگی تشخیصی مفیدی باشد.

در پاتوژنز سندرم آمبولی چربی هم انسداد مکانیکی و هم آسیب بیوشیمیایی دخالت دارد. آمبولی‌های ریز چربی هم به صورت مستقیم و هم با تحریک تجمع پلاکتی موجب انسداد عروق کوچک ریوی و مغزی می‌شوند. این آثار مخرب با رهاشدن اسیدهای چرب از گلبول‌های چربی که موجب آسیب موضعی اندوتلیوم می‌شوند، تشدید می‌گردد. فعال‌شدن پلاکت‌ها و فراخوانی گرانولوسیت‌ها (با آزادشدن رادیکال‌های آزاد، پروتئازها و ایکوزانوئیدها) آسیب عروقی را کامل می‌کند. از آنجا که چربی‌ها در حلال‌های مورد استفاده در فرآیند آماده‌سازی بافت، حل می‌شوند، دیدن میکروسکوپی میکروگلبول‌های چربی (در غیاب عناصر مغز استخوان همراه) احتیاج به روش‌های اختصاصی (مثل رنگ‌آمیزی چربی بر روی برش بافت یخ زده[1]) دارد.

آمبولی مایع آمنیوتیک

آمبولی مایع آمنیوتیک یک عارضه ناشایع و وخیم است که باعث ایجاد عوارض در هنگام زایمان و بلافاصله پس از زایمان می‌شود و علت آن ایجاد ورود مایع آمنیوتیک (و محتویات آن) به داخل گردش خون مادری از طریق پارگی غشاهای جفتی و/یا ورید رحمی است. این وضعیت تنها در ۱ مورد از ۴۰,۰۰۰ زایمان اتفاق می‌افتد ولی میزان مرگ و میر آن به ۸۰٪ می‌رسد. این وضعیت عامل ۱۰-۵٪ مرگ و میر مادران در ایالات متحده است. ۸۵٪ نجات‌یافتگان از انواع اختلالات نورولوژیک دائمی رنج می‌برند. شروع بیماری با تنگی نفس شدید ناگهانی، سیانوز و شوک مشخص می‌شود که تشنج و کوما را به دنبال دارد. اگر بیمار از بحران اولیه جان سالم به در برد، معمولاً ادم ریوی به دنبال آن اتفاق می‌افتد و انعقاد منتشر داخل عروقی در حدود نیمی از بیماران ایجاد می‌شود که ناشی از آزادشدن مواد فعال‌کننده لخته از مایع آمنیوتیک است.

1- Frozen sections

در واقع به نظر می‌رسد که ناخوشی و مرگ و میر در این موارد ناشی از انسداد مکانیکی عروق ریوی نیست بلکه به دلیل فعال‌سازی سیستم انقعادی و سیستم ایمنی ذاتی به وسیله مواد داخل مایع آمنیوتیک است. در بررسی بافت‌شناسی در موارد کشنده، سلول‌های سنگفرشی از پوست جنین، موهای لانوگو، چربی ورنیکس کازئوزا و موسین حاصل از مجاری تنفسی یا دستگاه گوارش جنین، در شبکه عروق کوچک ریوی مادر مشاهده می‌شود (شکل ۱۶B-۳). سایر یافته‌ها عبارتند از ادم شدید ریه، آسیب منتشر آلوئولی (فصل ۱۱) و ترومبوزهای منتشر و وسیع فیبرینی که در اثر انعقاد منتشر داخل عروقی ایجاد شده‌اند.

آمبولی هوا

حباب‌های گاز در گردش خون می‌توانند بهم بپیوندند و جریان عروقی را مسدود کرده، منجر به آسیب ایسکمیک بافت‌های دیستال شوند. بنابراین حجم اندکی از هوا که در حین عمل بای‌پس در شریان کرونر گیر افتاده یا در طی جراحی اعصاب «در حالت نشسته» به جریان خون شریان مغزی وارد می‌شود، می‌تواند انسداد ایجاد کرده و پیامدهای شومی به دنبال داشته باشد. آمبولی‌های گازی کوچک وریدی معمولاً آثار مخربی ندارند؛ ولی در هنگام اجرای روش‌های مامایی یا لاپاراسکوپی و یا به عنوان عارضه ناشی از آسیب جدار قفسه سینه، ممکن است به طور ناخواسته مقادیر کافی هوا وارد گردش خون ریوی شده و باعث ایجاد هیپوکسی شود. آمبولی‌های وریدی بسیار بزرگ ممکن است در قلب به دام افتاده و منجر به مرگ شوند.

نوع خاصی از آمبولی گازی به نام بیماری افت فشار[1] در اثر تغییرات ناگهانی فشار جوی ایجاد می‌شود. غواصان، کارگران ساختمانی در زیر آب، و پرسنل در هواپیماهای فاقد تنظیم فشار که صعود سریع دارند، در معرض خطر این بیماری می‌باشند. وقتی تنفس در فشار بالا صورت می‌گیرد (مثلاً هنگام غواصی در عمق دریا)، مقادیر افزایش یافته گاز (مخصوصاً نیتروژن) در خون و بافت‌ها حل می‌شوند. حال اگر غواصی سریعاً به محیط با فشار کم صعود کند، نیتروژن در بافت‌ها پخش می‌شود و از حالت محلول در خون خارج شده و ایجاد حباب می‌نماید و آمبولی گازی تشکیل می‌دهد که می‌تواند باعث ایسکمی بافتی شود. تشکیل سریع حباب‌های گازی در عضلات اسکلتی و بافت‌های حمایت‌کننده درون مفاصل و اطراف آنها مسئول ایجاد حالتی دردناک به نام خمیدگی (the bends) می‌باشد. حباب‌های گاز در عروق ریوی باعث ایجاد ادم، خون‌ریزی و آمفیزم یا آتلکتازی کانونی می‌شوند که منجر به دیسترس تنفسی می‌گردد. حباب‌ها در دستگاه عصبی مرکزی می‌توانند منجر به از دست دادن حافظه، آتاکسی، اختلالات بینایی و حتی بروز ناگهانی کوما شوند. نوع مزمن‌تر بیماری افت فشار، بیماری کیسان[2] نام دارد (که نام خود را از لوله‌های تحت فشار زیر آب مورد استفاده در ساخت پل گرفته است). در این بیماری آمبولی‌های گازی راجعه یا پایدار در استخوان‌ها منجر به کانون‌های متعدد نکروز ایسکمیک می‌شود. شایع‌ترین محل‌های درگیری در این بیماری، سر استخوان‌های فمور، تیبیا و هومروس (بازو) می‌باشد.

درمان بیماری افت فشار حاد، شامل قراردادن بیمار در محفظه‌ای با فشار بالا است تا حباب‌های گاز را وادار به بازگشت به حالت محلول نماید. پس از آن، برداشتن تدریجی فشار باعث می‌شود تا گازها بتوانند به تدریج بازجذب شوند و طی بازدم خارج گردند و در نتیجه حباب‌های مسدودکننده مجدداً تشکیل نمی‌شوند.

انفارکتوس

انفارکت، ناحیه‌ای از نکروز ایسکمیک است که علت آن انسداد خون‌رسانی عروقی به بافت مبتلا می‌باشد. انفارکتوس که عمدتاً قلب و مغز را مبتلا می‌سازد، یک علت شایع و بسیار مهم ناخوشی بالینی است. حدود ۴۰٪ از موارد مرگ در ایالات متحده به دلیل بیماری قلبی عروقی است، و اغلب این مرگ‌ها را می‌توان به انفارکتوس میوکارد یا مغز نسبت داد. انفارکتوس ریوی، انفارکتوس روده و نکروز ایسکمیک در اندام‌های تحتانی (گانگرن، عمدتاً در بیماران مبتلا به دیابت) می‌توانند عوارض و مرگ و میر قابل توجه ایجاد کنند.

ترومبوز شریانی یا آمبولی شریانی علت زمینه‌ای اکثر موارد انفارکتوس است. علل با شیوع کمتر انسداد شریانی عبارتند از: اسپاسم عروقی، گسترش یک آتروم ثانویه به خونریزی داخل پلاک، و فشار خارجی به یک رگ مثلاً توسط تومور، آنوریسم شکافنده آئورت، یا ایجاد ادم در یک مکان محدود (مثلاً سندرم کمپارتمان قدامی تیبیا). سایر علل غیرشایع انفارکتوس بافتی

1- decompression sickness 2- Caisson disease

عبارتند از: پیچ خوردن عروق (مثلاً در پیچ‌خوردگی[1] بیضه یا ولوولوس روده)، پارگی عروق در اثر تروما و گیرافتادن در کیسه فتق. اگر چه ترومبوز وریدی نیز می‌تواند موجب انفارکتوس شود، در اکثر موارد تنها باعث ایجاد احتقان ساده می‌گردد. به طور معمول، مجاری میان‌بُر (بای‌پس) سریعاً باز می‌شوند که راه خروج کافی در منطقه را فراهم می‌کنند و در نتیجه موجب ورود خون شریانی می‌گردند. بنابراین انفارکت‌هایی که ناشی از ترومبوز وریدی هستند، تنها در اعضایی رخ می‌دهند که یک خروجی وریدی منفرد دارند (مثل بیضه یا تخمدان).

ریخت‌شناسی

انفارکت‌ها براساس رنگ آنها (که در واقع منعکس‌کننده میزان خونریزی است) و وجود یا فقدان عفونت میکروبی طبقه‌بندی می‌شوند. بنابراین، ممکن است انفارکت‌ها قرمز (هموراژیک) باشند یا سفید (آنمیک) و هم چنین ممکن است عفونی باشند یا تمیز[2].

انفارکت‌های قرمز (شکل ۱۷A-۳) در این موارد رخ می‌دهند: ۱) در انسدادهای وریدی (مثلاً در پیچ‌خوردگی بیضه)، ۲) در بافت‌هایی که گردش خون دوگانه دارند مثل ریه و روده کوچک که خونرسانی نسبی و ناکافی در آنها توسط شریان‌های جانبی انجام می‌شود، ۳) در بافت‌هایی که قبلاً (به خاطر کندی خروج خون وریدی) دچار احتقان بوده‌اند، و ۴) هنگامی که پس از انفارکتوس مجدداً جریان خون برقرار می‌شود (مثلاً پس از آنژیوپلاستی یک انسداد شریانی).

انفارکت‌های سفید به دلیل انسداد شریانی در بافت‌های توپر که گردش خون شریانی انتهایی دارند (مثل قلب، طحال و کلیه) رخ می‌دهند (شکل ۱۷B-۳). انفارکت‌ها تمایل دارند شکل گوه‌ای داشته باشند که رگ مسدود شده رأس آن را تشکیل می‌دهد و محیط عضو، قاعده آن را می‌سازد. اگر قاعده این گوه سطح سروزی باشد، اغلب روی آن اگزودای فیبرینی مشاهده می‌شود. لبه‌های کناری انفارکت ممکن است نامنظم باشند که نشان‌دهنده جریان خون از عروق مجاور است. لبه‌های انفارکت حاد به طور معمول، نامشخص و مختصراً هموراژیک است. با گذشت زمان، لبه انفارکت به وسیلهٔ حاشیه باریکی از پرخونی مشخص‌تر می‌شود که می‌توان آن را به التهاب نسبت داد.

انفارکت ناشی از انسداد شریانی در اعضای فاقد جریان خون دوگانه، معمولاً با گذشت زمان به طور پیشرونده رنگ‌پریده‌تر شده و حدود آن مشخص‌تر می‌شود (شکل ۱۷B-۳). در مقایسه، ایجاد انفارکت هموراژیک در ریه و سایر اعضای با جریان خون دوگانه یک قانون است (شکل ۱۷A-۳). در انفارکت‌های هموراژیک، گلبول‌های قرمز که از عروق خارج شده‌اند توسط ماکروفاژها فاگوسیتوز شده و آهن هِم (heme) به هموسیدرین داخل سلولی تبدیل می‌شود. اگر مقدار آن کم باشد تغییر رنگ قابل توجهی در بافت ایجاد نمی‌شود، ولی چنانچه خونریزی وسیع باشد، بقایایی سفت و قهوه‌ای‌رنگ برجای می‌گذارد.

در اکثر بافت‌ها یافته بافت‌شناسی اصلی انفارکت، نکروز انعقادی ایسکمیک است (فصل ۱). طی چند ساعت یک پاسخ التهابی در طول لبه‌های انفارکت، آغاز می‌شود و معمولاً طی ۱ تا ۲ روز کاملاً مشخص می‌گردد. سرانجام پس از التهاب، ترمیم ایجاد می‌شود (فصل ۲)، که از لبه‌های سالم مانده آغاز می‌گردد. در برخی از بافت‌ها، ممکن است بازسازی پارانشیمی در اطراف انفارکت روی دهد، یعنی جایی که ساختمان استرومای زیرین سالم مانده است. با این حال اکثر انفارکت‌ها در نهایت توسط بافت اسکار جایگزین می‌گردند (شکل ۱۸-۳). البته مغز از این قاعده مستثنی می‌باشد. آسیب ایسکمیک بافت همواره در دستگاه عصبی مرکزی منجر به نکروز میعانی می‌گردد (فصل ۱).

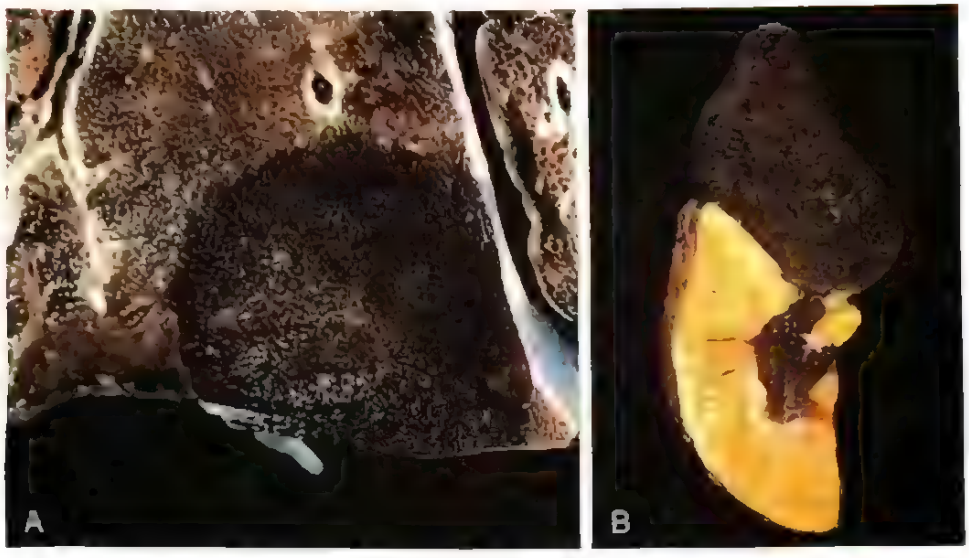
انفارکتوس‌های عفونی هنگامی روی می‌دهند که قطعه‌ای از وژتاسیون عفونی از دریچه‌های قلب، ایجاد آمبولی می‌کند یا وقتی که میکروب‌ها در بافت دچار نکروز کاشته می‌شوند. در این موارد انفارکت به یک آبسه تبدیل می‌شود، که متناسب با آن پاسخ التهابی شدیدتری ایجاد می‌گردد و بهبودی ناحیهٔ انفارکتوس با ارگانیزاسیون (سازمان‌یابی) و فیبروز همراه است (فصل ۲).

عواملی که روی تشکیل یک انفارکت اثر می‌گذارند

عواقب انسداد عروقی می‌تواند طیف وسیعی داشته باشند: از آثار بی‌اهمیت گرفته تا نکروز بافتی منجر به اختلال عملکرد عضو و حتی گاهی اوقات مرگ. این طیف پیامدها تحت تأثیر سه متغیر زیر است:

- آناتومی منبع عروقی: حضور یا عدم حضور یک منبع خونی فرعی مهم‌ترین عامل در تعیین میزان آسیب ناشی از

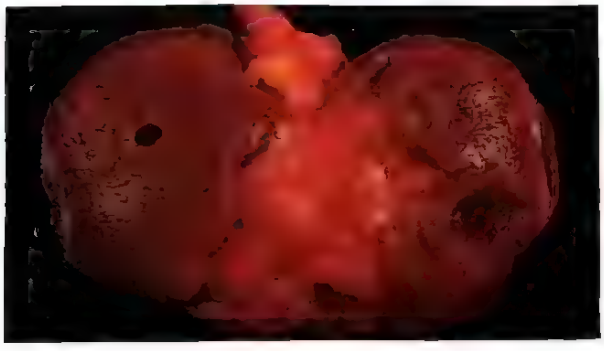
1- Torsion
2- Bland



شکل ۱۷-۳. انفارکت‌های قرمز و سفید. (A) انفارکت ریوی تقریباً گوه‌ای شکل همورازیک *(انفارکت قرمز)*. (B) انفارکت رنگ‌پریده با حدود کاملاً مشخص در طحال *(انفارکت سفید)*.

انسداد یک رگ خاص می‌باشد. تغذیه خونی دوگانه در ریه‌ها شامل شرایین ریوی و برونشی به این معنی است که انسداد آرتریول‌های کوچک ریوی منجر به انفارکتوس نمی‌شود، مگر اینکه گردش خون برونشی نیز دچار اختلال شود. به طور مشابه، کبد که هم از شریان کبدی و هم از ورید پورت، خون دریافت می‌کند و نیز دست و ساعد، به دلیل دو منبع تغذیه شریانی موازی رادیال و اولنار، در برابر انفارکتوس مقاومند. در مقابل، گردش خون کلیه و طحال به صورت شریان‌های انتهایی است و انسداد چنین شریان‌هایی معمولاً موجب انفارکتوس این بافت‌ها می‌شود.

- سرعت ایجاد انسداد. انسدادهایی که آهسته ایجاد می‌شوند، با احتمال کمتر، ایجاد انفارکتوس می‌نمایند، زیرا آنها فرصت می‌دهند تا مسیرهای فرعی جریان خون ایجاد شوند. به عنوان مثال، آناستوموزهای کوچک بین آرتریولی که به طور طبیعی جریان خون اندکی دارند، سه شریان اصلی کرونر قلب را به هم متصل می‌کنند. اگر یکی از شریان‌های کرونر به صورت تدریجی مسدود شود (مثلاً با پیشرفت یک پلاک آترواسکلروز)، جریان خون جانبی ممکن است به اندازهٔ کافی افزایش یابد تا مانع ایجاد انفارکتوس شود، حتی اگر شریان کرونر اصلی نیز در نهایت مسدود گردد.
- آسیب‌پذیری بافت در برابر هیپوکسی. انواع مختلف سلولی، حساسیت‌پذیری متفاوت نسبت به آسیب



شکل ۱۸-۳. انفارکت کلیوی قدیمی که اکنون با یک اسکار فیبروتیک بزرگ جایگزین شده است.

هایپوکسی دارند که علت اصلی آن تفاوت‌ها در نیازهای متابولیک پایه است. اگر نورون‌ها فقط به مدت ۳ تا ۴ دقیقه از تغذیه خونی خود محروم شوند، دچار آسیب غیرقابل برگشت می‌شوند. اگر چه سلول‌های میوکارد اندکی نسبت به نورون‌ها مقاوم‌ترند، ولی آنها نیز پس از گذشت ۲۰ تا ۳۰ دقیقه از ایسکمی، می‌میرند. در مقابل، فیبروبلاست‌ها ساعت‌ها پس از ایسکمی نیز زنده می‌مانند.

شوک

شوک وضعیتی است که در آن کاهش برون‌ده قلبی یا افت حجم مؤثر خون در گردش، خونرسانی به بافت‌ها را مختل

جدول ۳-۳. انواع اصلی شوک

نوع شوک	مثال‌های بالینی	مکانیسم‌های پاتوژنیک اصلی
کاردیوژنیک	انفارکتوس میوکارد پارگی بطن آریتمی‌ها تامپوناد قلبی آمبولی ریوی	نارسایی پمپ میوکارد ناشی از آسیب درون‌زاد میوکارد، فشار خارجی یا انسداد خروجی جریان
هیپوولمیک	خونریزی از دست‌رفتن مایع (مثلاً استفراغ، اسهال، سوختگی‌ها)	حجم ناکافی خون یا پلاسما
سپتیک	عفونت‌های میکروبی شدید سپسیس باکتریایی سپسیس قارچی سوپر آنتی‌ژن‌ها (مثل سندرم شوک توکسیک)	اتساع عروق محیطی و جمع‌شدن خون (pooling)، فعال‌شدن/آسیب اندوتلیوم، آسیب القا شده توسط گلبول‌های سفید، انعقاد منتشر داخل عروقی، فعال‌شدن آبشارهای سیتوکاینی

کرده و منجر به هیپوکسی سلولی می‌شود. در ابتدای امر، آسیب سلولی برگشت‌پذیر است. با این وجود، تداوم شوک در نهایت منجر به آسیب بافتی برگشت‌ناپذیر می‌شود و می‌تواند به مرگ منتهی شود. شوک ممکن است به عنوان عارضه خونریزی شدید، تروما یا سوختگی وسیع، انفارکتوس میوکارد، آمبولی ریه و سپسیس میکروبی اتفاق بیفتد. علل شوک در سه دسته کلی جای می‌گیرند (جدول ۳-۳):

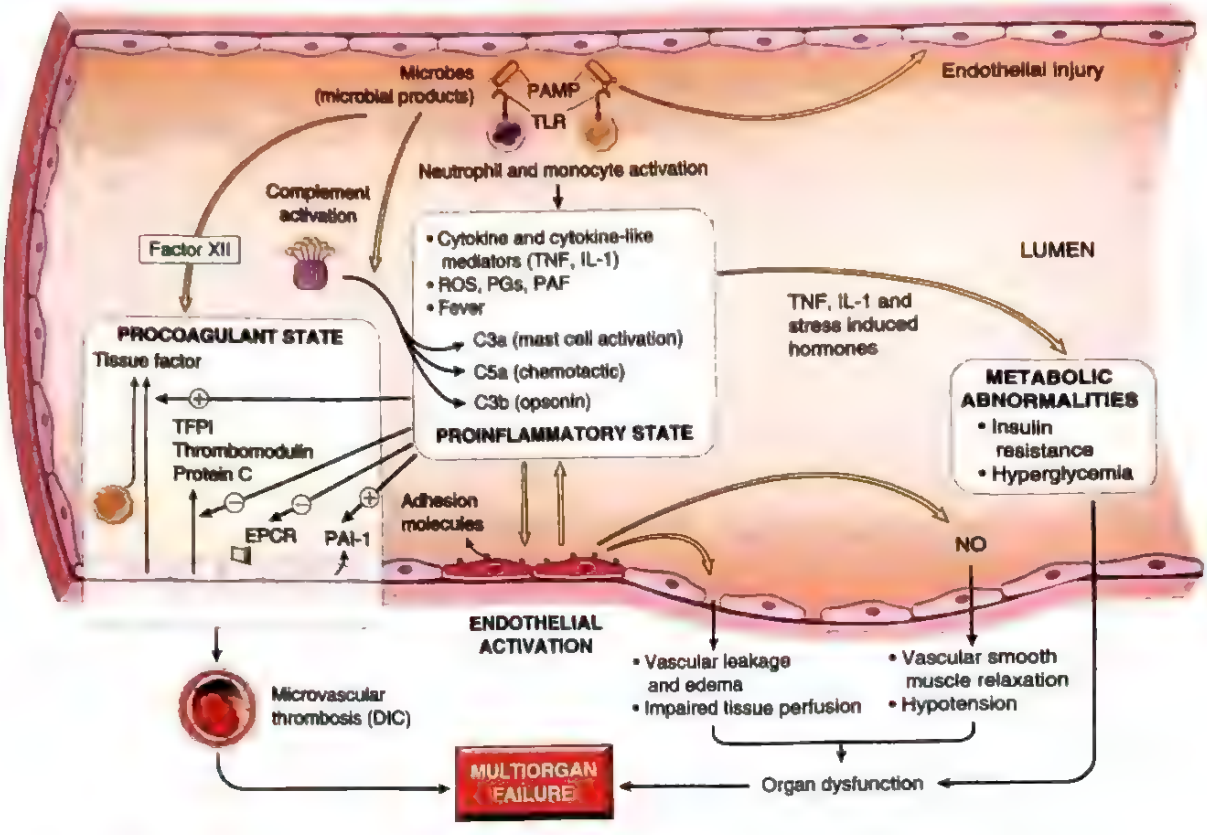
- **شوک کاردیوژنیک** در اثر افت برون‌ده قلبی ناشی از نارسایی پمپ میوکارد ایجاد می‌شود. علل این نارسایی ممکن است آسیب میوکارد (انفارکتوس)، آریتمی‌های بطنی، وجود فشار خارجی (تامپوناد قلبی) (فصل ۹)، یا انسداد خروجی خون (مثل آمبولی ریوی) باشد.
- **شوک هیپوولمیک** در اثر افت برونده قلبی به دنبال از دست‌دادن حجم خون یا پلاسما ایجاد می‌شود (مثلاً به دلیل خونریزی یا از دست‌رفتن مایع در سوختگی‌های شدید)
- **شوک سپتیک** توسط عفونت‌های میکروبی آغاز می‌شود و با سندرم پاسخ التهابی سیستمیک شدید[1] (SIRS) همراه است. علاوه بر میکروب‌ها، عوامل متنوع دیگری نیز می‌توانند آغازگر SIRS باشند که عبارتند از سوختگی‌ها، تروما و/یا پانکراتیت. مکانیسم پاتوژنیک مشترک شامل ترشح حجم زیادی از واسطه‌های التهابی توسط سلول‌های ایمنی ذاتی و تطابقی است که باعث اتساع عروقی، نشت‌پذیری عروقی و تجمع خون در وریدها (pooling) می‌شود. این اختلالات قلبی- عروقی منجر به کاهش خونرسانی بافتی، هیپوکسی سلولی و اختلالات متابولیکی می‌گردد که به اختلال عملکرد عضو می‌انجامد و چنانچه شدید و پایدار باشد به نارسایی عضو و مرگ ختم می‌شود. پاتوژنز شوک سپتیک به تفصیل در قسمت بعدی مورد بحث قرار گرفته است.

با شیوع کمتر، شوک ممکن است به دلیل از دست رفتن تون عروقی به دنبال بیهوشی یا ثانویه به آسیب طناب نخاعی رخ دهد (**شوک نوروژنیک**). **شوک آنافیلاکتیک** ناشی از اتساع عروقی سیستمیک و افزایش نفوذپذیری عروق است که توسط یک واکنش ازدیاد حساسیتی با واسطه ایمونوگلبولین E آغاز می‌شود (فصل ۵).

پاتوژنز شوک سپتیک

شوک سپتیک مسئول ۲٪ از تمام موارد بستری بیمارستانی در ایالات متحده است. از این میان، ۵۰٪ موارد نیازمند درمان در واحد مراقبت‌های ویژه هستند. تعداد این بیماران در ایالات متحده به ۷۵۰,۰۰۰ مورد در سال می‌رسد و این میزان بروز رو

1- Severe systemic inflammatory response syndrome



شکل ۱۹-۳. مسیرهای پاتوژنیک اصلی در شوک سپتیک. محصولات میکروبی، باعث فعال‌شدن سلول‌های اندوتلیال و عناصر سلولار و هومورال سیستم ایمنی ذاتی می‌شوند و آبشاری از وقایع را به راه می‌اندازند که منجر به القای وضعیت‌های پیش‌انعقادی و پیش‌التهابی همراه با تغییرات متابولیک می‌شوند و اگر این تغییرات کنترل نگردد منجر به نارسایی چندعضوی[1] می‌گردد. جزئیات بیشتر در متن آورده شده است. DIC، انعقاد منتشر داخل عروقی؛ EPCR، گیرنده پروتئین C اندوتلیال؛ IL-1، اینترلوکین ۱؛ NO، اکسید نیتریک؛ PAF، فاکتور فعال‌کننده پلاکت؛ PAI-1، مهارکننده فعال‌کننده پلاسمینوژن - ۱؛ PAMP، الگوی مولکولی وابسته به پاتوژن؛ PGs، پروستاگلندین‌ها؛ ROS، گونه‌های واکنشی اکسیژن؛ TFPI، مهارکننده مسیر فاکتور بافتی؛ TLR، گیرنده‌های شبه Toll؛ TNF، فاکتور تکروز تومور.

به افزایش است که البته علت اصلی آن بهبود در حمایت‌های جانی از بیماران شدیداً بدحال و نیز افزایش در تعداد بیماران دچار نقص ایمنی (ناشی از شیمی‌درمانی، سرکوب ایمنی، سنین بالا و عفونت با ویروس نقص ایمنی) به همراه افزایش شیوع ارگانیسم‌هایی با مقاومت چند دارویی در بیمارستان‌ها می‌باشد. علی‌رغم پیشرفت در مراقبت از این بیماران، مرگ و میر در حد ۲۰٪ تا ۳۰٪ باقی مانده است.

شوک سپتیک در اکثر موارد در اثر عفونت با باکتری‌های گرم مثبت آغاز می‌شود و باکتری‌های گرم منفی و قارچ‌ها در مرتبه بعدی قرار دارند. همان‌طور که در فصل ۲ ذکر شد ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها، سلول‌های دندریتیک، سلول‌های اندوتلیال و نیز اجزاء محلول ایمنی ذاتی (مثل کمپلمان) انواع مختلفی از مواد مشتق از میکروارگانیسم‌ها را شناسایی کرده و توسط آنها فعال می‌شوند. این سلول‌ها و عوامل، پس از فعال‌شدن، تعدادی از پاسخ‌های التهابی را آغاز می‌کنند و طی روندی پیچیده که به خوبی شناخته نشده است باعث ایجاد شوک سپتیک و اختلال عملکرد چند عضوی می‌شوند (شکل ۱۹-۳).

عواملی که به نظر می‌رسد در پاتوفیزیولوژی شوک سپتیک نقش دارند شامل موارد زیر هستند:

- پاسخ‌های التهابی و ضد التهابی. در جریان سپسیس اجزاء مختلف دیواره سلولی میکروب‌ها، گیرنده‌هایی را روی سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی درگیر می‌کنند و سبب آغاز پاسخ‌های پیش‌التهابی می‌شوند که شامل موارد زیر می‌باشد:

1- Multiorgan failure

- گیرنده‌های شبه Toll (TLRs) (فصل ۵). این گیرنده‌ها دسته‌ای از مواد مشتق از میکروب‌ها را شناسایی می‌کنند که حاوی «الگوهای مولکولی مرتبط با پاتوژن»[1] (PAMPs) هستند.
- گیرنده‌های جفت شونده با پروتئین G[2] که پپتیدهای باکتریایی را تشخیص می‌دهند.
- گیرنده‌های لکتین نوع C[3] نظیر دکتین‌ها[4] نیز اجزای دیواره سلولی قارچ‌ها را تشخیص می‌دهند.

سلول‌های ایمنی ذاتی، پس از فعال‌شدن، سیتوکاین‌های مختلفی را تولید می‌کنند که شامل TNF، IL-1، اینترفرون نوع ۱ و IL-12، IL-18 و سایر واسطه‌های التهابی می‌باشد که منجر به افزایش نشانگرهای التهاب حاد نظیر پروتئین واکنشگر C (CRP) و پروکلسی‌تونین می‌شود. گونه‌های واکنش دهنده اکسیژن و واسطه‌های مشتق از چربی از قبیل پروستاگلاندین‌ها نیز آزاد می‌شوند. این مولکول‌های تأثیرگذار، در سلول‌های اندوتلیال (و انواع سلول‌های دیگر) باعث افزایش یافتن بیان مولکول‌های چسبندگی، و تحریک تولید سیتوکاین‌ها و کموکاین‌ها می‌گردند. آبشار کمپلمان نیز توسط اجزاء میکروبی (فصل ۲) فعال می‌شود و منجر به تولید آنافیلاتوکسین‌ها (C5a، C3a)، قطعات کموتاکتیک (C5a) و اپسونین‌ها (C3b) می‌گردد که همگی اینها در ایجاد حالت پیش‌التهابی دخیل هستند.

علاوه بر اینها، اجزاء میکروبی می‌توانند انعقاد را هم به صورت مستقیم از طریق فاکتور XII و هم به صورت غیرمستقیم از طریق تغییر عملکرد اندوتلیال، فعال کنند (بعداً بحث شده است). فعالسازی گسترده ترومبین که همراه با آن اتفاق می‌افتد ممکن است با تحریک گیرنده‌های فعال شده با پروتئاز روی سلول‌های التهابی، به میزان بیشتری التهاب را تقویت نماید.

با گذشت زمان وضعیت بیش‌التهابی[5] که همراه با سپسیس آغاز می‌شود، مکانیسم‌های تنظیم متقابل سرکوب کننده ایمنی را فعال می‌کند که ممکن است هم سلول‌های ایمنی ذاتی و هم ایمنی تطابقی را درگیر نماید. لذا بیماران سپتیک ممکن است در طی دوره بالینی خود بین وضعیت‌های بیش‌التهابی و سرکوب ایمنی در نوسان باشند. مکانیسم‌های پیشنهادی برای سرکوب ایمنی عبارتند از: جابجایی از سیتوکاین‌های پیش‌التهابی (Th1) به سمت سیتوکاین‌های ضد التهابی (Th2) (فصل ۵)، تولید واسطه‌های ضد التهابی (مثل گیرنده محلول TNF، آنتاگونیست گیرنده IL-1 و IL-10)، آپوپتوز لنفوسیتی و آثار سرکوب کننده ایمنی سلول‌های آپوپتوتیک.

- **فعال‌شدن و آسیب اندوتلیال.** وضعیت پیش‌التهابی و فعال‌شدن سلول اندوتلیال در جریان سپسیس منجر به افزایش بیان مولکول‌های چسبندگی، نشت عروقی وسیع و ایجاد ادم بافتی می‌شود که آثار مخربی بر روی نقل و انتقال مواد غذایی و دفع مواد زاید دارد. یکی از آثار سیتوکاین‌های التهابی سست کردن اتصالات محکم سلول‌های اندوتلیال است که باعث نشت عروقی و در نتیجه تجمع مایع ادم غنی از پروتئین در سرتاسر بدن می‌شود. این تغییر، خونرسانی بافتی را مختل کرده و ممکن است به دلیل تجویز مایعات داخل وریدی برای بیمار این وضعیت تشدید شود. همچنین اندوتلیوم فعال شده، تولید اکسید نیتریک (NO) و سایر واسطه‌های التهابی وازواکتیو را افزایش می‌دهد که ممکن است در شل‌شدن عضلات صاف عروق و هیپوتانسیون سیستمیک نقش داشته باشند.
- **القاء وضعیت پیش‌انعقادی.** اختلال در انعقاد برای ایجاد عارضه جدی انعقاد منتشر داخل عروقی در حدود نیمی از بیماران مبتلا به سپسیس کافی است (فصل ۱۰). سپسیس بیان بسیاری از فاکتورها را به نفع انعقاد تغییر می‌دهد. سیتوکاین‌های پیش‌التهابی باعث افزایش تولید فاکتور بافتی توسط مونوسیت‌ها و احتمالاً سلول‌های اندوتلیال می‌شوند و تولید فاکتورهای ضد انعقاد اندوتلیال نظیر مهارکننده مسیر فاکتور بافتی، ترومبومودولین و گیرنده پروتئین C اندوتلیال را کاهش می‌دهند. همچنین آنها با افزایش بیان مهارکننده فعال کننده پلاسمینوژن- ۱، فیبرینولیز را مهار می‌کنند (**شکل ۱۰-۳ را ببینید**). نشت عروقی و ادم بافتی جریان خون را در سطح عروق کوچک کاهش می‌دهد که سبب استاز شده و شستشوی عوامل انعقادی فعال شده را کم می‌کند. این آثار دست به دست هم می‌دهند و سبب فعال‌شدن سیستمیک ترومبین و رسوب لخته‌های غنی از فیبرین در عروق کوچک، معمولاً در سراسر بدن، می‌شوند که خونرسانی بافتی را بیش از پیش دچار اختلال می‌نماید. در انعقاد منتشر داخل عروقی تمام عیار، مصرف فاکتورهای انعقادی و پلاکت‌ها آنچنان زیاد

1- Pathogen-associated molecular patterns
2- G-protein-coupled receptors
3- C-type lectin receptors
4- Dectins
5- Hyperinflammatory

است که کمبود این فاکتورها ظاهر می‌شود و منجر به خونریزی همزمان می‌گردد (فصل ۱۰).

- اختلالات متابولیک: بیمار مبتلا به سپسیس شدید دچار مقاومت به انسولین و هیپرگلیسمی می‌شود. سیتوکاین‌هایی مثل TNF و IL-1، هورمون‌های ناشی از استرس (مثل گلوکاگون، هورمون رشد و گلوکوکورتیکوئیدها) و کاتکول‌آمین‌ها همگی گلوکونئوژنز را تحریک می‌کنند. به طور همزمان، سیتوکاین‌های پیش‌التهابی آزادشدن انسولین را مهار کرده و همزمان مقاومت به انسولین را در کبد و سایر بافت‌ها القا می‌نمایند. آنها این عمل را احتمالاً با ایجاد اختلال در بیان سطحی GLUT-4 (یک انتقال دهنده گلوکز) انجام می‌دهند. هر چند سپسیس در ابتدا با افزایش حاد در تولید گلوکوکورتیکوئیدها همراه است، ولی این افزایش ممکن است با نارسایی آدرنال و اختلال عملکرد گلوکوکورتیکوئیدها دنبال شود. این اثر ممکن است از سرکوب ظرفیت تولیدی غده آدرنال سالم و یا از نکروز آن به دنبال انعقاد منتشر داخل عروقی (سندرم واترهوس - فردریکسن[1]) ناشی شود (فصل ۱۸). در نهایت هیپوکسی سلولی و کاهش فسفریلاسیون اکسیداتیو منجر به افزایش تولید لاکتات و اسیدوز لاکتیک می‌شود.
- اختلال عملکرد اعضا: افت فشارخون سیستمیک، ادم بینابینی و ترومبوز عروق کوچک همگی انتقال اکسیژن و مواد غذایی را به بافت‌ها کاهش می‌دهند و بافت‌ها نیز به دلیل هیپوکسی سلولی قادر نیستند به درستی از مواد غذایی منتقل شده استفاده کنند. آسیب میتوکندریایی ناشی از استرس اکسیداتیو، مصرف اکسیژن را دچار اختلال می‌کند. سطوح بالای سیتوکاین‌ها و واسطه‌های ثانویه، قابلیت انقباض میوکارد را کاهش داده و برون‌ده قلبی را کم می‌کنند. افزایش نفوذپذیری عروقی و آسیب اندوتلیال می‌توانند باعث سندرم دیسترس تنفسی حاد شوند (فصل ۱۱). در نهایت تمام این عوامل دست به دست هم می‌دهند و می‌توانند باعث نارسایی چندین عضو به ویژه کلیه‌ها، کبد، ریه‌ها و قلب شوند و به مرگ بیانجامند.

شدت و پیامد شوک سپتیک احتمالاً به وسعت و قدرت تهاجمی عفونت، وضعیت ایمنی میزبان، وجود سایر بیماری‌های همراه، و الگو و سطح تولید واسطه‌ها بستگی دارد. تعداد عوامل و پیچیدگی واکنش‌های دخیل در سپسیس توجیه کننده این مسئله است که چرا اکثر تلاش‌ها برای مداخلات درمانی با آنتاگونیست‌های واسطه‌های خاص مؤثر نبوده و در برخی موارد حتی آثار مخربی به همراه دارد. مراقبت‌های استاندارد شامل تجویز آنتی‌بیوتیک برای درمان عفونت، مایعات داخل وریدی، افزایش دهنده‌های فشارخون و اکسیژن کمکی برای حفظ فشارخون و کاهش هیپوکسی بافتی است. لازم به ذکر است که حتی در بهترین مراکز بالینی، شوک سپتیک یک چالش بالینی سرسخت به شمار می‌رود.

یک گروه دیگر از پروتئین‌های ترشح شده باکتریایی سوپر آنتی‌ژن‌ها هستند که آنها نیز نوعی سندرم مشابه شوک سپتیک ایجاد می‌کنند (مثل سندرم شوک توکسیک). سوپرآنتی‌ژن‌ها فعال‌کننده‌های پلی‌کلونال لنفوسیت‌های T هستند که موجب ترشح سطوح بالایی از سیتوکاین‌ها می‌شوند. آنها نیز به نوبه خود تظاهرات بالینی متعددی ایجاد می‌کنند که از بثورات منتشر تا اتساع عروقی، افت فشارخون، شوک و مرگ متفاوت است.

مراحل شوک

شوک یک اختلال پیشرونده است، که اگر مشکلات زمینه‌ای آن اصلاح نشوند منجر به مرگ می‌شود. مکانیسم‌های دقیق مرگ مرتبط با سپسیس هنوز شناخته نشده است. اگر افزایش آپوپتوز لنفوسیت‌ها و انتروسیت‌ها را کنار بگذاریم، نکروز سلولی مختصر است. مرگ به طور معمول به دنبال نارسایی ارگان‌های متعدد رخ می‌دهد که اغلب از نظر ریخت‌شناسی توضیحی برای اختلال عملکرد آنها وجود ندارد. با این وجود در شوک هیپوولمیک و شوک کاردیوژنیک، مسیرهای منجر به مرگ بیمار به خوبی شناخته شده‌اند. اگر آسیب وسیع و سریعاً مرگبار نباشد (مثل خونریزی شدید از یک آنوریسم آئورت پاره شده)، شوک تمایل دارد که به تدریج، سه مرحله کلی (و تا حدی قراردادی) را طی کند. این مراحل بیش از همه در شوک هیپوولمیک صدق می‌کنند، ولی سایر انواع شوک نیز در این مراحل با هم مشترکند:

- یک مرحله غیر پیشرونده اولیه[2] که طی آن مکانیسم‌های جبرانی رفلکسی فعال می‌شوند و خونرسانی به اعضای حیاتی را حفظ می‌کنند.
- یک مرحله پیشرونده[3] که با کاهش خونرسانی بافتی و شروع بدترشدن اختلال گردش خون و عدم تعادل متابولیک از جمله اسیدوز، مشخص می‌شود.

1- Waterhouse-Friderichsen syndrome
2- Initial nonprogressive stage
3- Progressive stage

- یک مرحله غیرقابل برگشت[1] که در آن آسیب سلولی و بافتی به قدری شدید است که حتی اگر اختلالات همودینامیک تصحیح شوند نیز بقای فرد ممکن نیست.

در اوایل مرحله غیر پیشرونده شوک، مکانیسم‌های نوروهومورال گوناگونی به حفظ برون‌ده قلبی و فشار خون کمک می‌کنند. این مکانیسم‌ها شامل رفلکس‌های گیرنده فشار[2]، آزادسازی کاته‌کولامین‌ها و هورمون آنتی‌دیورتیک، فعال‌شدن محور رنین ـ آنژیوتنسین ـ آلدوسترون، و تحریک منتشر سیستم سمپاتیک می‌باشند. اثر خالص عبارتست از تاکی‌کاردی، انقباض عروق محیطی، و حفظ مایع توسط کلیه‌ها. انقباض عروقی در پوست مسؤول سردشدن و رنگ‌پریدگی پوست در شوک، پوست "shocky" می‌باشد (توجه شود که در شوک سپتیک ممکن است ابتدا اتساع عروقی در پوست ایجاد شود و بنابراین بیمار با پوست گرم برافروخته مراجعه نماید). عروق کرونر و مغزی حساسیت کمتری به سیگنال‌های سمپاتیک دارند و قطر رگ، جریان خون و انتقال اکسیژن در آنها نسبتاً طبیعی باقی می‌ماند. بنابراین، خون از پوست به سمت ارگان‌های حیاتی نظیر قلب و مغز منحرف می‌شود.

اگر عوامل زمینه‌ای برطرف نشوند، شوک به طور نامحسوسی وارد مرحله پیشرونده می‌گردد که همانگونه که ذکر شد مشخصه آن هیپوکسی بافتی گسترده است. در صورت تداوم کمبود اکسیژن، تنفس هوازی داخل سلولی جای خود را به گلیکولیز بی‌هوازی می‌دهد، که اسید لاکتیک زیادی تولید می‌کند. در نتیجه، اسیدوز لاکتیک متابولیک، pH بافت را پایین می‌آورد و به این ترتیب پاسخ وازوموتور را کند می‌کند. آرتریول‌ها متسع می‌گردند و خون شروع به تجمع در عروق کوچک می‌نماید. تجمع محیطی خون، نه تنها برون‌ده قلبی را بدتر می‌کند، بلکه سلول‌های اندوتلیال را در معرض خطر آسیب ایسکمیک و به دنبال آن DIC قرار می‌دهد. به دنبال هیپوکسی بافتی گسترده، اعضای حیاتی درگیر شده و به تدریج نارسا می‌گردند.

بدون مداخله درمانی مناسب و یا در موارد شدید، نهایتاً این فرآیند وارد مرحله غیرقابل برگشت می‌شود. آسیب گسترده سلولی به صورت نشت آنزیم‌های لیزوزومی منعکس می‌گردد، که آسیب سلولی را تشدید می‌کند. عملکرد انقباضی میوکارد بدتر می‌شود و روده ایسکمیک ممکن است به فلور روده‌ای اجازه ورود به گردش خون را بدهد، که در نتیجه ممکن است شوک باکتریایی روی وضعیت قبلی سوار شود. به طور شایع، در اثر آسیب ایسکمیک کلیه، پیشرفت به سمت نارسایی کلیوی رخ می‌دهد و علی‌رغم بهترین اقدام‌های درمانی معمولاً این منحنی رو به پایین به مرگ ختم می‌گردد.

ریخت‌شناسی

آثار پاتوفیزیولوژیک شوک اساساً همان آثار آسیب هیپوکسیک هستند (فصل ۱) و در اثر ترکیبی از کاهش خون‌رسانی و ترومبوز عروق خونی کوچک ایجاد می‌شوند. گرچه هر عضوی می‌تواند درگیر شود، با این حال، مغز، قلب، کلیه‌ها، غدد فوق کلیوی و دستگاه گوارش با شیوع بیشتری درگیر می‌شوند. **لخته‌های فیبرینی** در هر بافتی ممکن است تشکیل شوند ولی معمولاً به راحتی در گلومرول‌های کلیوی دیده می‌شوند. **تخلیه چربی سلول‌های قشر آدرنال** مشابه آن چیزی است که در تمام اشکال استرس دیده می‌شود و منعکس‌کننده افزایش استفاده از چربی‌های ذخیره‌ای برای تولید استروئیدها است. با وجود اینکه ریه‌ها نسبت به آسیب هیپوکسیک در شوک هیپوولمیک که پس از خونریزی رخ می‌دهد، مقاوم هستند ولی سپسیس و تروما می‌توانند باعث آسیب منتشر آلوئولی شوند (فصل ۱۱) و وضعیتی به نام **ریه شوکی**[3] ایجاد کنند. به استثنای از بین‌رفتن نورون‌ها و میوسیت‌های قلبی، سایر بافت‌های مبتلا در صورت زنده ماندن بیمار می‌توانند کاملاً بهبود یابند.

ویژگی‌های بالینی. تظاهرات بالینی شوک به عامل برانگیزاننده آن وابسته است. در شوک هیپوولمیک و کاردیوژنیک، بیمار با تابلوی افت فشارخون، نبض ضعیف تند، تاکی‌پنه و پوست سرد و مرطوب و سیانوتیک مراجعه می‌کند. همان طور که قبلاً ذکر شد، در شوک سپتیک، پوست ممکن است به خاطر اتساع عروق محیطی، گرم و برافروخته باشد. تهدید اولیه برای حیات، واقعه زمینه‌ساز آغاز کننده شوک است (مثلاً انفارکتوس میوکارد، خون‌ریزی شدید، یا عفونت باکتریایی). با این وجود، تغییرات قلبی، مغزی و ریوی سریعاً مشکل را بدتر می‌کنند. اگر بیماران از مرحله اولیه جان سالم به در ببرند، اختلال عملکرد کلیه منجر به ورود به مرحله‌ای می‌شود که با اولیگوری پیشرونده، اسیدوز و اختلالات الکترولیتی مشخص می‌گردد.

1- Irreversible stage
2- Baroreceptor
3- shock lung

پیش‌آگهی بسته به عامل زمینه‌ای شوک و طول مدت آن فرق می‌کند. بنابراین، بیش از ۹۰ درصد افراد جوان مبتلا به شوک هیپوولمیک که از جهات دیگر سالم هستند با درمان مناسب زنده می‌مانند، در حالی که شوک کاردیوژنیک یا شوک سپتیک، حتی با پیشرفته‌ترین مراقبت‌های موجود هم با پیامدهای بدی همراه هستند.

خلاصه

ادم

- ادم حاصل خروج مایع از داخل عروق به فضاهای بینابینی است.
- این مایع ممکن است پروتئین کم (ترانسودا) یا پروتئین زیاد (اگزودا) داشته باشد.
- ادم غیرالتهابی ممکن است به علت افزایش فشار هیدرواستاتیک (مثل نارسایی قلبی)، کاهش فشار اسمزی کلوئید ناشی از کاهش آلبومین پلاسما به دنبال کاهش تولید (مثل بیماری‌های کبدی، سوءتغذیه پروتئین) و یا افزایش دفع (مثل سندرم نفروتیک)، انسداد لنفاوی (مثل فیبروز یا نئوپلازی) یا احتباس سدیم (مثل نارسایی کلیه) ایجاد شود.
- ادم التهابی به دلیل افزایش در نفوذپذیری عروق ایجاد می‌شود.

هموستاز

- وابسته به چسبندگی، فعال شدن و تجمع پلاکت‌ها (هموستاز اولیه) و سپس فاکتورهای انعقادی (هموستاز ثانویه) می‌باشد.
- هموستاز اولیه از طریق مراحل زیر اتفاق می‌افتد:
  - آسیب عروقی باعث نمایان‌شدن vWF در ماتریکس خارج سلولی می‌شود.
  - پلاکت‌ها از طریق گیرنده‌های GpIb به vWF متصل می‌شوند.
  - چسبندگی باعث فعال‌شدن پلاکت می‌شود، اتفاقی که با ترشح محتویات گرانول‌های پلاکتی همراه است و باعث تغییر در شکل و محتوای غشای پلاکت‌ها می‌گردد و تغییرات ساختاری در گیرنده‌های GPIIb-IIIa که به فیبرینوژن متصل می‌شوند، باعث تجمع پلاکتی و تشکیل توپی هموستاتیک اولیه می‌گردد.
- هموستاز ثانویه از طریق مراحل زیر اتفاق می‌افتد:
  - فاکتور بافتی آزادشده در محل آسیب، آبشار انعقادی را آغاز می‌کند.
  - در داخل بدن، مهم‌ترین فاکتورهای درگیر در آبشار انعقادی عبارتند از فاکتورهای VII، IX، X و II (پروترومبین) و فیبرینوژن به علاوه کوفاکتورهای V و VIII.
  - ترومبین، فیبرینوژن را به فیبرین برای تشکیل توپی هموستاتیک ثانویه تبدیل می‌کند و هم‌چنین ترومبین باعث فعال‌شدن فاکتور XIII می‌گردد که باعث اتصالات متقاطع فیبرین می‌شود و نیز با ایجاد انقباض پلاکتی، لخته را پایدار می‌کند.
  - از لخته‌شدن بیش از حد توسط مکانیسم‌های متعددی جلوگیری می‌شود که عبارتند از شست و شوی فاکتورهای انعقادی فعال شده و برداشت آنها توسط کبد، نیاز به سطوح فسفولیپیدی تولید شده توسط پلاکت‌های فعال، بیان فاکتورهای ضد انعقاد بر روی اندوتلیال طبیعی (مثل ترومبومدولین) و فعال‌شدن مسیرهای فیبرینولیتیک (مثل فعال‌کننده پلاسمینوژن بافتی).

ترومبوز

- ایجاد ترومبوز معمولاً به یک یا تعداد بیشتری از اجزای تریاد ویرشو وابسته است: آسیب اندوتلیال (مثلاً توسط سموم، فشارخون بالا، التهاب یا محصولات متابولیک)، جریان غیرطبیعی خون، استاز یا جریان متلاطم (مثلاً ناشی از آنوریسم، پلاک‌های آترواسکلروز)، افزایش انعقادپذیری، که می‌تواند اولیه (فاکتور V لیدن) یا ثانویه (استراحت در بستر) باشد.
- ترومبوز می‌تواند گسترش یابد، حل شود، ارگانیزه گردد یا ایجاد آمبولی نماید.
- ترومبوز از طریق انسداد موضعی عروق یا فرستادن آمبولی به عروق دیستال می‌تواند باعث آسیب بافت گردد.

آمبولی

- آمبولی یک توده جامد، مایع یا گاز است که به وسیله خون به محلی دورتر از نقطه منشأ آن حمل می‌شود. اکثر آنها یک لخته جابجا شده هستند.

- آمبولی‌های ریوی (PE) اکثراً از لخته‌های وریدهای عمقی اندام تحتانی منشا می‌گیرند.
- اثرات PEs به اندازه، تعداد و محلی که در آن گیر افتاده‌اند، بستگی دارد.
- عواقب PE ممکن است شامل نارسایی قلب راست، خونریزی ریوی، انفارکتوس ریوی یا مرگ ناگهانی باشد.
- آمبولی‌های سیستمیک اکثراً از لخته‌های دریچه‌ای یا جداری قلب، آنوریسم آئورت یا پلاک‌های آترواسکلروتیک منشأ می‌گیرند.
- این که آمبولی سیستمیک باعث انفارکتوس بافت گردد به محل فرستاده‌شدن آمبولی و حضور یا عدم حضور یک گردش خون جانبی بستگی دارد.
- آمبولی چربی می‌تواند پس از آسیب‌های خرد کننده استخوان روی دهد و باعث نارسایی ریوی و آسیب‌های عصبی گردد.
- آمبولی مایع آمنیوتیک عارضه نادر زایمان است و اکثراً به علت تظاهرات مغزی و ریوی کشنده است.
- آمبولی هوا ممکن است در اثر برداشته‌شدن سریع فشار رخ دهد که اغلب در غواص‌ها دیده می‌شود. علت آن تشکیل شدن ناگهانی حباب‌های نیتروژن است.

انفارکتوس

- انفارکت‌ها مناطق نکروز ایسکمیک هستند که معمولاً در اثر انسداد خون‌رسانی شریانی (به طور معمول به دلیل ترومبوز یا آمبولی) ایجاد می‌شوند. انسداد خروجی وریدی یک علت نادر محسوب می‌شود.
- انفارکت‌های ناشی از انسداد وریدی یا انسداد شریانی در بافت‌هایی که جریان خون به صورت نسبی یا گذرا کاهش یافته به طور معمول هموراژیک (قرمز) هستند.
- انفارکت‌های سفید (غیرهموراژیک) در بافت‌هایی که خونرسانی شریانی انتهایی دارند و در آن انسداد عروقی دائمی است، ایجاد می‌شود به طوری که خون نمی‌تواند به بافت انفارکت نفوذ کند.
- اینکه انسداد عروقی منجر به انفارکتوس بافتی شود به وجود منبع خونی جانبی، سرعت تشکیل انسداد، حساسیت ذاتی بافت به آسیب ایسکمیک و میزان اکسیژن خون بستگی دارد.

شوک

- شوک به صورت کاهش خونرسانی سیستمیک بافت‌ها در اثر کاهش برون‌ده قلبی و/ یا کاهش حجم خون مؤثر در گردش تعریف می‌شود.
- انواع اصلی شوک عبارتند از: کاردیوژنیک (مثل انفارکتوس میوکارد)، هیپوولمیک (مثل از دست‌دادن خون) و سپتیک (مثل عفونت). هر یک از اشکال شوک می‌توانند باعث آسیب هیپوکسیک بافتی گردند.
- شوک سپتیک ناشی از پاسخ میزبان به عفونت‌های باکتریایی یا قارچی است.
- شوک سپتیک از لحاظ پاتوفیزیولوژی با فعال‌شدن و آسیب سلول‌های اندوتلیال، انتشار عروقی، ادم در بسیاری از بافت‌ها، انعقاد منتشر داخل عروقی و اختلالات متابولیک مشخص می‌شود.

■ تست‌های آزمایشگاهی

تست	مقدار مرجع	پاتوفیزیولوژی / ارتباط بالینی
زمان ترومبوپلاستین نسبی فعال شده (aPTT)، پلاسما	۳۷-۲۵ ثانیه	aPTT فاکتورهای انعقادی در مسیر داخلی (فاکتورهای XII، XI، IX، VIII) و فاکتورهای مسیر مشترک (فاکتورهای X، V، II و فیبرینوژن) را ارزیابی می‌کند کمبود هر یک از این فاکتورها می‌تواند باعث افزایش aPTT شود. هپارین و آنتی‌بادی‌های آنتی‌فسفولیپیدی (ضد انعقاد لوپوسی) باعث افزایش aPTT به تنهایی می‌شوند. از آنجا که aPTT یک آزمایش مبتنی بر لخته است، درمان ضد انعقادی می‌تواند باعث افزایش aPTT شود.

تست	مقدار مرجع	پاتوفیزیولوژی / ارتباط بالینی
مقاومت به پروتئین C فعال (aPC)، پلاسما	۲/۳≤ نسبت	پروتئین C یک فاکتور انعقادی وابسته به ویتامین K است که در کبد ساخته می‌شود و زمانی که ترومبین به ترومبومودولین روی اندوتلیوم اتصال یابد توسط ترومبین فعال می‌گردد. aPC با تخریب فاکتور Va و فاکتور VIIa و با غیر فعال‌کردن مهارکنندهٔ فعال‌کنندهٔ پلاسمینوژن، انعقاد را مهار می‌کند و باعث فیبرینولیز می‌گردد. مقاومت به aPC عمدتاً در زمینهٔ جهش فاکتور V لیدن (FVL) دیده می‌شود که در آن یک جایگزینی اسید آمینه صورت می‌گیرد که باعث از بین رفتن محل شکسته‌شدن فاکتور V توسط aPC می‌گردد.
آنتی‌بادی‌های آنتی‌فسفولیپید (aPL که آنتی‌بادی‌های ضد انعقاد لوپوسی نیز نامیده می‌شود)، سرم	منفی	aPLSها آنتی‌بادی‌های اکتسابی هستند که به فسفولیپیدهای دارای بار منفی متصل می‌شوند. آنها عمدتاً در بیماران دچار لوپوس سیستمیک دیده می‌شوند. aPL با اتصال به فسفولیپیدها باعث طولانی‌شدن aPTT می‌شود که یک کوفاکتور ضروری در این آزمایش می‌باشد. با این وجود در بدن انسان aPL می‌تواند باعث ترومبوز شریانی و وریدی شود و با سندرم آنتی‌فسفولیپید ارتباط دارد که با ترومبوز و سقط‌های خودبخودی مراحل انتهایی بارداری مشخص می‌گردد.
فعالیت آنتی‌ترومبین (AT)، پلاسما	بالغین: ۱۳۰٪ – ۸۰٪	AIT توسط سلول‌های کبدی تولید می‌شود و به فاکتورهای IIa و IXa و Xa، XIa و XIIa متصل شده و آنها را غیرفعال می‌کند. کمبود AT یک فاکتور خطر برای ترومبوآمبولی وریدی است و ممکن است ارثی یا اکتسابی باشد (مثلاً سندرم نفروتیک، نارسایی برق‌آسای کبدی، انعقاد منتشر داخل عروقی [DIC]). از آنجا که هپارین با تقویت فعالیت AT به عنوان یک ماده ضد انعقاد عمل می‌کند، کمبود AT منجر به مقاومت به هپارین می‌گردد.
D– دایمر، پلاسما	۵۰۰ng/mL≤ واحد معادل فیبرینوژن (FEU)	D– دایمرها محصولات پروتئولیتیک حاصل از تجزیه فیبرین با واسطه پلاسمین هستند و نشان می‌دهند که ۱) یک لخته فیبرین تشکیل شده و ۲) لخته با فاکتور XIIIa واکنش متقاطع داده و سپس توسط پلاسمین شکسته شده است. سطح افزایش یافته D-dimer در بیماری‌هایی که با فعالیت پیش‌انعقادی و فیبرینولیز مشخص می‌شوند، افزایش می‌یابد (مثل DIC، ترومبوز وریدهای عمقی [DVT]، آمبولی ریوی [PE]، جراحی اخیر و تروما) و وضعیت‌های پیش‌انعقادی (مثل بارداری، بیماری کبدی و التهاب)
جهش فاکتور V لیدن (FVL)، خون	منفی	فاکتور V یک کوفاکتور ضروری در تبدیل پروترومبین به ترومبین توسط فاکتور Xa است. در جهش فاکتور V یک جهش نقطه‌ای باعث جایگزینی اسید آمینه آرژینین به جای گلوتامین می‌شود (R506Q) که از تجزیه FVL توسط پروتئین C فعال جلوگیری می‌کند (aPC). حضور مداوم فاکتور Va یک وضعیت پیش‌انعقادی ایجاد می‌کند. این آزمایش مبتنی بر PCR، جهش را شناسایی می‌کند. FVL شایع‌ترین عامل ترومبوآمبولی وریدی ارثی در نژاد اروپایی است، اما در سایر گروه‌های نژادی نیز به دلیل اختلاط جمعیتی دیده می‌شود. FVL خطر ترومبوز وریدی را ۲۵ تا ۵۰ برابر در افراد هموزیگوت و ۳ تا ۴ برابر در افراد هتروزیگوت افزایش می‌دهد.

تست	مقدار مرجع	پاتوفیزیولوژی / ارتباط بالینی
ارزیابی فعالیت فاکتور VIII (FVIII)، پلاسما	٪۲۰۰–٪۵۵	فاکتور VIII یک کوفاکتور انعقادی است که به فاکتور فون‌ویلبراند (vWF) متصل شده و توسط آن در سرم پایدار می‌گردد. فاکتور VIII یک کوفاکتور ضروری در فعال‌شدن فاکتور X به وسیلهٔ فاکتور IX می‌باشد. این آزمایش فعالیت فاکتور VIII را در پلاسمای بیمار اندازه می‌گیرد و به صورت درصد نسبت به مقادیر پلاسمای نرمال مرجع گزارش می‌گردد. هموفیلی A یک بیماری وابسته به X مغلوب است که بر اثر کمبود شدید ارثی FVIII ایجاد می‌شود و بیماران مبتلا معمولاً سطح فاکتور پایین‌تر از ۵٪ طبیعی دارند. این بیماری با خونریزی طولانی‌مدت متعاقب تروما و خونریزی داخل مفصل ظاهر می‌شود. تعداد محدودی از بیماران که برای بیماری فون‌ویلبراند هموزیگوت هستند ممکن است با سطح پایین فاکتور VIII و خونریزی شبیه هموفیلی بروز کنند. آنتی‌بادی‌های علیه FVIII می‌توانند عملکرد آن را مهار کنند و منجر به هموفیلی اکتسابی شوند.
ارزیابی فعالیت فاکتور IX (FIX)، پلاسما	٪۱۴۰–٪۶۵	فاکتور IX یک پروتئاز است که جزئی از مسیر داخلی انعقاد می‌باشد. این فاکتور توسط فاکتور XIa یا فاکتور VIIa فاکتور بافتی فعال می‌شود. در حضور کلسیم، فسفولیپیدها و فاکتور VIIIa، فاکتور IXa فاکتور X را فعال می‌کند که آن نیز به نوبه خود پروترومبین را به ترومبین تبدیل می‌کند. کمبود ارثی فاکتور XI باعث هموفیلی B می‌شود که بیماری کریسمس نیز نام دارد که یک بیماری وابسته به X مغلوب می‌باشد و از نظر بالینی قابل افتراق از هموفیلی A نمی‌باشد.
فیبرینوژن، پلاسما	۲۰۰–۳۹۳mg/dL	فیبرینوژن (فاکتور I) یک فاکتور ضروری برای تشکیل لخته‌های پایدار و بنابراین هموستاز می‌باشد. فیبرینوژن توسط گیرنده GPIIb-IIIa به پلاکت‌های فعال متصل می‌شود و توسط ترومبین تجزیه می‌شود تا پلی‌مرهای غیرمحلول فیبرین تشکیل دهد. فیبرینوژن یک واکنش دهندهٔ فاز حاد است که توسط کبد سنتز می‌شود و ممکن است در بیماری‌های التهابی افزایش یابد. سطوح کاهش یافته فیبرینوژن ممکن است به دلیل کاهش تولید (مثل بیماری داخل کبد، سوءتغذیه پروتئین، بیماری‌های ارثی نادر) و یا به دلیل مصرف بیش از حد آن باشد (مثلاً در DIC).
آنتی‌بادی IgG هپارین–PF4، سرم	وجود ندارد	آنتی‌بادی‌هایی بر علیه کمپلکس هپارین – فاکتور پلاکتی ۴ (PF_4) در برخی بیمارانی که درمان هپارین می‌گیرند ایجاد می‌شود که باعث ترومبوسیتوپنی با واسطه هپارین می‌شود (HIT) و معمولاً ۵ تا ۱۰ روز پس از شروع درمان آغاز می‌گردد. این بیماران در معرض خطر ترومبوآمبولی‌های شریانی و وریدی هستند. این تست حساس می‌باشد (۱۰۰–۹۸٪) ولی ویژگی تست کم است، چرا که تمام آنتی‌بادی‌های anti-PF_4 پلاکت‌ها را فعال یا تخریب نمی‌کنند.
زمان پروترومبین (PT)، پلاسما	PT: ۱۲/۵–۹/۴ ثانیه نسبت تصحیح شده بین‌المللی (INR): ۱/۱–۰/۹	PT مسیر خارجی را در آبشار انعقادی ارزیابی می‌کند و بنابراین زمانی که یک اختلال کیفی یا کمی در فاکتورهای VII، X و II (پروترومبین) یا I (فیبرینوژن) وجود داشته باشد میزان PT بالا می‌رود. نتایج PT را می‌توان با تبدیل مقدار آن به نسبت تصحیح شده بین‌المللی (INR) در میان آزمایشگاه‌های مختلف استانداردسازی کرد، به طوری که میزان طبیعی آن ۱ است. نسبت PT/INR معمولاً به عنوان یک تست غربالگری به کار می‌رود و یا برای پایش بیماران تحت درمان با وارفارین استفاده می‌شود.

تست	مقدار مرجع	پاتوفیزیولوژی / ارتباط بالینی
آنتی‌ژن فاکتور فون‌ویلبراند (vWF)، پلاسما	۲۰۰٪ - ۵۵٪	فاکتور فون‌ویلبراند در سلول‌های اندوتلیال و مگاکاریوسیت‌ها تولید می‌شود. در هموستاز اولیه، فاکتور vWF به گیرندهٔ پلاکتی GPIb-IX و کلاژن زیر اندوتلیال متصل می‌شود و بنابراین چسبیدن پلاکت به کلاژن را تسهیل می‌کند. این آزمایش سطح vWF را اندازه می‌گیرد و معمولاً با یک آزمایش عملکردی vWF ترکیب می‌شود (مثلاً آزمایش کوفاکتور ریستوستین/ vWF). کاهش سطح یا کاهش فعالیت vWF می‌تواند در انواع ارثی یا اکتسابی (خودایمنی) بیماری فون‌ویلبراند دیده شود.

۴

بیماری‌های ژنتیکی و کودکان

مطالب فصل

ژنوم

DNAهای کدکننده و غیرکدکننده پروتئین

تغییرات اپی‌ژنتیک

میکرو RNA و RNAهای طویل غیرکد شونده

ویرایش ژن

بیماری‌های ژنتیکی

طبیعت ناهنجاری‌های ژنتیکی مرتبط با بیماری‌های انسانی

جهش‌ها در ژن‌های کدکننده پروتئین

تغییرات در ژن‌های کدکننده پروتئین به جز جهش‌ها

اختلالات مندلی: بیماری‌های ناشی از جهش‌های تک ژنی

الگوهای انتقال اختلالات تک ژنی

اختلالات ارثی اتوزومی غالب

اختلالات ارثی اتوزومی مغلوب

اختلالات وابسته به X

بیماری‌های ناشی از جهش در ژن‌های کد کنندهٔ پروتئین‌های ساختاری

سندرم مارفان

سندرم‌های اهلرز – دانلوس

بیماری‌های ناشی از جهش در ژن‌های کدکنندهٔ پروتئین‌های گیرنده‌ای یا کانال‌ها

هیپرکلسترولمی فامیلی

فیبروز کیستیک

بیماری‌های ناشی از جهش در ژن‌های کدکنندهٔ آنزیم‌ها

فنیل‌کتونوری (PKU)

گالاکتوزمی

بیماری‌های ذخیره‌ای لیزوزومی

بیماری‌های ذخیره‌ای گلیکوژن (گلیکوژنوزها)

اختلالات چندژنی (مولتی‌ژنیک) کمپلکس

اختلالات سیتوژنتیک

اختلالات عددی

اختلالات ساختاری

خصوصیات کلی اختلالات کروموزومی

اختلالات سیتوژنتیک در اتوزوم‌ها

تریزومی ۲۱ (سندرم داون)

سندرم حذف 22q11.2

اختلالات سیتوژنتیک در کروموزوم‌های جنسی

سندرم کلاین فلتر

سندرم ترنر

اختلالات تک ژنی با الگوی توارث غیر معمول

جهش‌های تکرار سه گانه

سندرم X شکننده

سندرم آتاکسی/ لرزش مرتبط با X شکننده و نارسایی اولیه تخمدان مرتبط با X شکننده

بیماری‌های ناشی از جهش در ژن‌های میتوکندریال

بیماری‌های ناشی از تغییرات نواحی نشان‌گذاری شده: سندرم‌های پرادرویلی و انجملن

بیماری‌های کودکان

ناهنجاری‌های مادرزادی

عفونت‌های حوالی تولد

نارس بودن و محدودیت رشد جنینی

نارسی

محدودیت رشد جنینی

سندرم زجر تنفسی نوزادان

انتروکولیت نکروزان

سندرم مرگ ناگهانی شیرخوار (SIDS)

هیدروپس جنینی

هیدروپس ایمنی
هیدروپس غیرایمنی
تومورها و ضایعات تومور مانند شیرخوارگی و کودکی
نئوپلاسم‌های خوش‌خیم
نئوپلاسم‌های بدخیم
نوروبلاستوم
رتینوبلاستوم
تومور ویلمز

تشخیص مولکولی بیماری‌های ژنتیک
اندیکاسیون‌های آنالیز ژنتیکی
تست‌های مولکولی و کاربرد آنها
تست‌هایی که اختلالات ساختاری کروموزوم‌ها را تشخیص می‌دهند
بیوپسی مایع
تست‌هایی که جهش در یک ژن را تشخیص می‌دهند

در این فصل بیماری‌های ژنتیکی و بیماری‌های کودکان با هم بحث می‌شود، چون تعداد زیادی از بیماری‌های کودکان منشأ ژنتیکی دارند. هر چند باید به خاطر داشت که تمام بیماری‌های ژنتیکی در دوران شیرخوارگی و کودکی تظاهر نمی‌یابند و همچنین تعداد زیادی از بیماری‌های کودکان منشأ ژنتیکی ندارند، مثل بیماری‌هایی که در اثر عدم بلوغ و رشد ارگان‌ها ایجاد می‌شوند.

برای درک بهتر اساس مولکولی بیماری‌های ژنتیکی، این فصل را با مرور ساختار ژنوم انسان آغاز می‌کنیم.

ژنوم

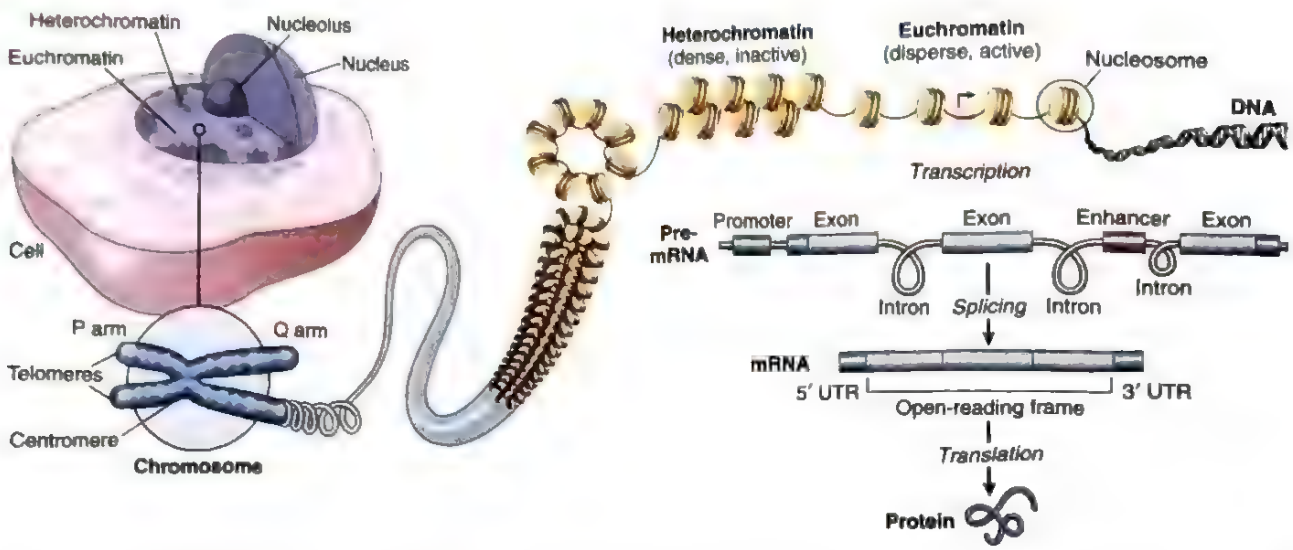
در ۵۰ سال گذشته پیشرفت‌های قابل توجهی در درک اساس ژنتیکی بیماری‌های ارثی و اکتسابی انسان ایجاد شده است. علت این پیشرفت شناخت عمیق‌تر ژنوم انسان و فاکتورهای تنظیم کنندهٔ بیان ژن است.

توالی‌یابی ژنوم انسان در ابتدای قرن ۲۱، دستاورد برجستهٔ علم بیومدیکال بوده است. پس از آن کاهش قیمت توالی‌یابی و توانایی آن در آنالیز وسیع اطلاعات، باعث تحول در شناخت ما از بیماری‌ها و سلامتی شده است. در عین حال اطلاعات جدید، پیچیدگی‌هایی را فراتر از توالی خطی ژنوم نشان داد. پتانسیل این ابزارهای قدرتمند جدید برای گسترش درک ما از بیماری‌زایی و هدایت نوآوری‌های درمانی، دانشمندان و عموم مردم را الهام می‌بخشد. اگرچه مطالعات اولیه بر کشف ژن‌های کدکنندهٔ پروتئین تمرکز می‌کرد، تحقیقات جدید منجر به توجه به نقش DNAهای غیرکدشونده در تنظیم بیان ژن شده است.

DNAهای کدکننده و غیرکدکننده پروتئین

ژنوم انسان حاوی حدود ۳/۳ بیلیون جفت باز DNA است. با این وجود ژن‌های کد کننده پروتئین تنها کمی بیشتر از ۱۹۰۰۰ ژن می‌باشند که حدود ۱/۵٪ کل ژنوم را تشکیل می‌دهند. پروتئین‌هایی که توسط این ژن‌ها کد می‌شوند اجزای اساسی سلول هستند که به عنوان آنزیم، اجزای ساختاری و مولکول‌های پیام‌رسان عمل می‌کنند. اگرچه تعداد واقعی پروتئین‌هایی که کد می‌شوند از ۱۹۰۰۰ بیشتر هستند (تعدادزیادی از ژن‌ها، چند رونوشت RNA تولید می‌کنند که منجر به تولید ایزوفرم‌های پروتئینی مجزا می‌شود)، شگفت‌آور است که کرم‌ها با کمتر از ۱۰۰۰ سلول (و ژنوم ۳۰ برابر کوچکتر از انسان) از تقریباً ۲۰,۰۰۰ ژن کدکننده پروتئین ساخته شده‌اند. شگفت‌آورتر اینکه تعداد زیادی از این پروتئین‌ها هومولوگ‌های مولکول‌هایی که در انسان بیان می‌شوند هستند. پس چه چیزی انسان را از کرم‌ها جدا می‌کند؟ پاسخ این سؤال به طور کامل مشخص نشده است ولی شواهد به نفع این است که این تفاوت در ۹۸/۵٪ از ژنوم انسان که به پروتئین کد نمی‌شود نهفته است. اکنون می‌دانیم که بیشتر از ۸۵٪ ژنوم انسان رونویسی می‌شود و ۸۰٪ ژنوم انسان در تنظیم بیان ژن نقش دارد. می‌توان نتیجه گرفت که در حالی که پروتئین‌ها آجرهای ساختمانی و نیازهای ماشینی برای ساخت سلول‌ها، بافت‌ها و ارگانیسم‌ها را فراهم می‌کنند، ولی این قسمت‌های غیرکدشونده ژنوم هستند که مسئول "نقشه‌کشی معماری" حیاتی سلول هستند.

دسته‌های اصلی عملکردی توالی‌های *DNA* غیر کدکننده پروتئین در ژنوم انسان عبارتند از: (شکل ۱-۴)



شکل ۱-۴. ساختار DNA هسته‌ای. در سطح میکروسکوپ نوری، ماده ژنتیکی هسته به نواحی پراکنده فعال از نظر رونویسی *یوکروماتین* یا نواحی فشرده و غیرفعال از نظر رونویسی *هتروکروماتین* سازماندهی می‌شود. قسمتی از کروماتین به غشای هسته متصل می‌شود و اختلال در غشای هسته، رونویسی را تحت تأثیر قرار می‌دهد. کروموزوم‌ها (همان‌طور که نشان داده شده‌اند) تنها می‌توانند با میکروسکوپ نوری حین تقسیم سلولی مشاهده شوند. هنگام میتوز، آنها به صورت کروماتیدهای جفت که از ناحیهٔ *سانترومر* به هم متصلند سازماندهی می‌شوند. سانترومرها محل تشکیل کمپلکس پروتئین کیتوکور هستند *(kinetochore)* که جداسازی کروموزوم‌ها در متافاز را تنظیم می‌کنند. *تلومرها* توالی‌های تکرارشونده نوکلئوتیدی هستند که انتهای کروماتید را می‌پوشانند و اجازهٔ تکثیر پیاپی کروموزوم‌ها را بدون از دست رفتن DNA در انتهای کروموزوم می‌دهند. کروماتیدها دارای بازوی کوتاه P *(petite)* و بازوی بلند Q*(حرف بعدی الفبایی بعد از P)* هستند. الگوی نواربندی اختصاصی کروماتیدها به علت محتوای GC نسبی آنها است (محتوای کمتر GC در نوارها نسبت به نواحی بین نوارها). ژن‌ها معمولاً در نواحی بین نواری قرار دارند. هر رشتهٔ کروماتین از یک زنجیرهٔ *نوکلئوزوم* - DNA که دور هستهٔ هشت‌تایی هیستون پیچیده شده است تشکیل شده است. نوکلئوزوم‌ها از طریق رابط‌های DNA به هم وصل شده‌اند. *پیش‌برنده‌ها* نواحی غیرکدشونده DNA هستند که رونویسی ژن را آغاز می‌کنند. آنها روی یک رشته و در ناحیهٔ بالادست ژن رونویسی شونده قرار دارند. Enhancerها (تقویت کننده‌ها) نواحی کنترل بیان ژن با فاصلهٔ ۱۰۰KB یا بیشتر هستند که با حلقه‌زدن به عقب و بر روی پیش‌برنده‌ها و به کارگیری فاکتورهای اضافه در رونویسی premassenger RNA (mRNA) عملکرد خود را انجام می‌دهند. توالی‌های درونی pre-mRNA سپس از آن قیچی می‌شوند تا mRNA بالغ تولید شود که حاوی اگزون‌هایی است که به پروتئین ترجمه می‌شود و نواحی ′۵ و ′۳ که ترجمه نمی‌شوند (UTR، untranslated region) ولی عملکرد تنظیمی دارند. علاوه بر enhancer، پیش‌برنده و توالی‌های UTR، نواحی غیرکدشونده در سراسر ژنوم وجود دارند که شامل تکرارهای کوتاه، نواحی اتصال فاکتورهای تنظیمی، RNAهای غیرکدشونده تنظیمی و ترانس‌پوزون‌ها هستند.

- نواحی Promoter (پیش‌برنده) و Enhancer (تقویت کننده) که به فاکتورهای رونویسی متصل می‌شوند.
- محل‌های اتصال برای پروتئین‌هایی که ساختارهای کروماتینی درجهٔ بالاتر را سازماندهی و حفظ می‌کنند.
- *RNA*های تنظیم کننده غیرکدشونده: ۸۰٪ ژنوم به عملکرد تنظیمی اختصاص یافته است که قسمت اعظم آن به RNA رونویسی می‌شود (شامل micro-RNA و RNAهای طویل غیرکدشونده) این RNAها هرگز به پروتئین ترجمه نمی‌شوند ولی در تنظیم بیان ژن نقش دارند.
- اجزای ژنتیک متحرک *(مثل transposons)*: بیش از یک سوم ژنوم انسان از این ژن‌های جهنده[1] تشکیل شده است که می‌توانند در نواحی مختلف در طول ژنوم حرکت کنند و تنظیم ژن و سازماندهی کروماتین را انجام دهند.
- نواحی ساختاری ویژه DNA شامل تلومرها (انتهای کروماتین) و سانترومرها (محل اتصال کروموزوم‌ها).

این نکته حائز اهمیت است که تعداد زیادی از تفاوت‌های ژنتیکی (پلی‌مورفیسم) که با بیماری‌ها همراه هستند، در

1- Jumping genes

نواحی غیرکدشونده به پروتئین ژنوم قرار دارند. پس تفاوت در تنظیم ژن‌ها نقش مهمتری در ایجاد بیماری نسبت به تغییرات ساختاری در پروتئین‌های خاص دارد. توالی‌یابی ژنوم نشان داده است که محتوی DNA هر دو انسان مشخصاً ٪۹۹/۵< مشابه است. پس تفاوت‌های فردی شامل تفاوت در استعداد ابتلا به بیماری‌ها و تماس‌های محیطی فقط در ٪۰/۵< DNA ما وجود دارد.

دو فرم بسیار شایع تغییرات در DNA انسان، SNP[1] (پلی‌مورفیسم تک‌نوکلئوتیدی) و CNV[2] (تفاوت در تعداد نسخه‌ها) هستند.

- SNPها تفاوت در یک محل نوکلئوتیدی هستند و تقریباً همیشه دو آللی هستند (تنها دو انتخاب در یک جایگاه در جمعیت وجود دارد مثل A یا T). بیش از ۶ میلیون SNP انسانی شناسایی شده است که شیوع آنها در جمعیت‌های مختلف متفاوت است. خصوصیات زیر در مورد SNPها باید مورد توجه قرار گیرد:
  - SNPها در سطح ژنوم – چه در قسمت ژن‌ها و چه در قسمت‌های غیرکدشونده – رخ می‌دهند.
  - تقریباً ٪۱ SNPها در قسمت کدشوندهٔ ژنوم رخ می‌دهند که چون نواحی کدشونده ٪۱/۵ کل ژنوم را شامل می‌شوند، قابل انتظار است.
  - SNPهایی که در قسمت غیرکدشونده ژنوم قرار دارند می‌توانند در اجزای تنظیم کنندهٔ ژنوم باشند و بیان ژن را تحت تأثیر قرار دهند. در این موارد SNP می‌تواند تأثیر مستقیم در استعداد ابتلا به بیماری داشته باشند.
  - SNPها ممکن است خنثی (neutral) باشند و تأثیری در عملکرد ژن یا فنوتیپ نداشته باشند.
  - حتی SNPهای خنثی در صورت توارث همزمان با یک ژن بیماری‌زا به علت نزدیکی از نظر مکان، ممکن است نشانگرهایی مفید باشند. به بیان دیگر، SNPها و عامل ژنتیکی ایجادکننده بیماری در *linkage disequilibrium* هستند. linkage disequilibrium یا عدم تعادل پیوستگی، به معنای این است که دو نشانگر ژنتیکی با هم به طور متناوب یافت می‌شوند، به گونه‌ای که قابل پیش‌بینی با احتمالات از پیش تعیین شده نیستند. این حالت ممکن است زمانی اتفاق بیفتد که در اثر انتخاب طبیعی مثبت یک ژن، شیوع تمام گونه‌های ژنتیکی مجاور به آن ژن نیز افزایش یابد. حالت دیگر می‌تواند genetic drift (رانش ژنتیکی) باشد (همراهی تصادفی دو آلل در اثر رویدادهای شانسی).
- تأثیر SNPهای منفرد در افزایش استعداد به بیماری‌ها ضعیف است، خصوصاً در ارتباط با بیماری‌های پیچیده مثل دیابت، بیماری‌های قلبی یا سرطان‌ها. چون در این بیماری‌ها سیستم‌های ژنتیکی بسیاری دخیل هستند و سهم SNPهای منفرد بسیار کم است. باید دید آیا شناسایی این واریان‌ها به تنهایی یا در ترکیب با سایر ژن‌ها به درک پاتوژنز بیماری‌ها و پیشرفت استراتژی‌های مؤثر مربوط به پیش‌بینی و پیشگیری از بیماری‌ها کمک می‌کند یا خیر.
- CNVها شکلی از تفاوت‌های ژنتیکی هستند که شامل تعداد متفاوتی از رشته‌های بلند به هم پیوستهٔ DNA می‌باشند. اندازهٔ این رشته‌ها می‌تواند از هزاران تا میلیون‌ها جفت باز باشد. بعضی مواقع این محل‌ها مثل SNP، دو آللی هستند و در زیرگروهی از جمعیت دو برابر شده یا حذف می‌شوند. در سایر مواقع بازآرایی ماده ژنتیکی به صورت کمپلکس اتفاق می‌افتد (inversion) با تغییراتی که در چندین آلل در جمعیت رخ می‌دهد. CNVها عامل اصلی تفاوت توالی در حد چندین میلیون باز DNA در دو فرد هستند. حدود ٪۵۰ CNVها در نواحی کدشونده ژنوم رخ می‌دهند، پس عامل بخش بزرگی از تنوع فنوتیپی بین انسان‌ها می‌باشند.

باید به این توجه شود که تغییرات در توالی *DNA* به خودی خود نمی‌تواند تنوع فنوتیپی در انسان‌ها را توجیه کند. همهٔ فنوتیپ‌ها حاصل یک تعامل پیچیده بین ژن‌ها، محیط و احتمالات هستند. تفاوت‌های فنوتیپی می‌تواند حتی در دوقلوهای تک‌تخمکی کاملاً همسان نیز دیده شود. علاوه بر آن اصلاحات پس از ترجمه، مثل متیلاسیون DNA و هیستون‌ها اثر قابل توجهی در بیان ژن دارند. این موارد در ادامه بحث خواهند شد.

تغییرات اپی‌ژنتیک

اگرچه اساساً همهٔ سلول‌های بدن ترکیب ژنتیکی یکسانی دارند سلول‌های تمایز یافته، عملکرد و ساختارهای منحصر به فردی

1- Single-nucleutide polymorphism
2- Copy number variations

دارند که در اثر برنامه‌ریزی بیان ژن مختص آن ردهٔ سلول ایجاد می‌شود. این تفاوت‌های خاص نوع سلول‌ها در رونویسی و ترجمهٔ DNA، بر اثر اصلاحات اپی‌ژنتیک در کروماتین که واضحاً بیان ژن را تحت تأثیر قرار می‌دهد رخ می‌دهد.

یک مکانیسم مرکزی در تنظیم اپی‌ژنتیک، متیلاسیون رزیدوهای سیتوزین در ناحیهٔ پیش‌برندهٔ ژن‌هاست (نواحی پیش‌برندهٔ شدیداً متیله شده، غیرقابل دسترس برای RNA پلی‌مراز هستند و رونویسی نمی‌شوند (transcriptional scilencing). متیلاسیون پیش‌برنده و غیرفعال کردن ژن‌های سرکوبگر تومور (فصل ۶) در سرطان‌های بسیاری در انسان دیده می‌شوند که منجر به رشد کنترل نشدهٔ سلول می‌شوند. عامل مهم دیگر در تنظیم اپی‌ژنتیک در مرحلهٔ رونویسی، مربوط به خانوادهٔ هیستون‌ها است که اجزای ساختاری نوکلئوزوم هستند که DNA دور آنها می‌پیچد. پروتئین‌های هیستون دچار گروهی از تغییرات قابل برگشت مثل متیلاسیون و استیلاسیون می‌شوند که ساختار ثانویه و ثالثیه DNA و رونویسی ژن تحت تأثیر آنها قرار می‌گیرد. اختلال در تغییرات هیستون در بیماری‌های اکتسابی زیادی مثل سرطان‌ها دیده شده که منجر به بی‌نظمی در رونویسی می‌شود. از مهارکننده‌های متیلاسیون DNA و داستیله کننده‌های هیستون در درمان بعضی از سرطان‌ها استفاده می‌شود. خاموشی اپی‌ژنتیک به صورت فیزیولوژیک در طی نمو رخ می‌دهد و imprinting (نشان‌گذاری) نامیده می‌شود. بیماری‌های مرتبط با imprinting در آینده بحث می‌شود.

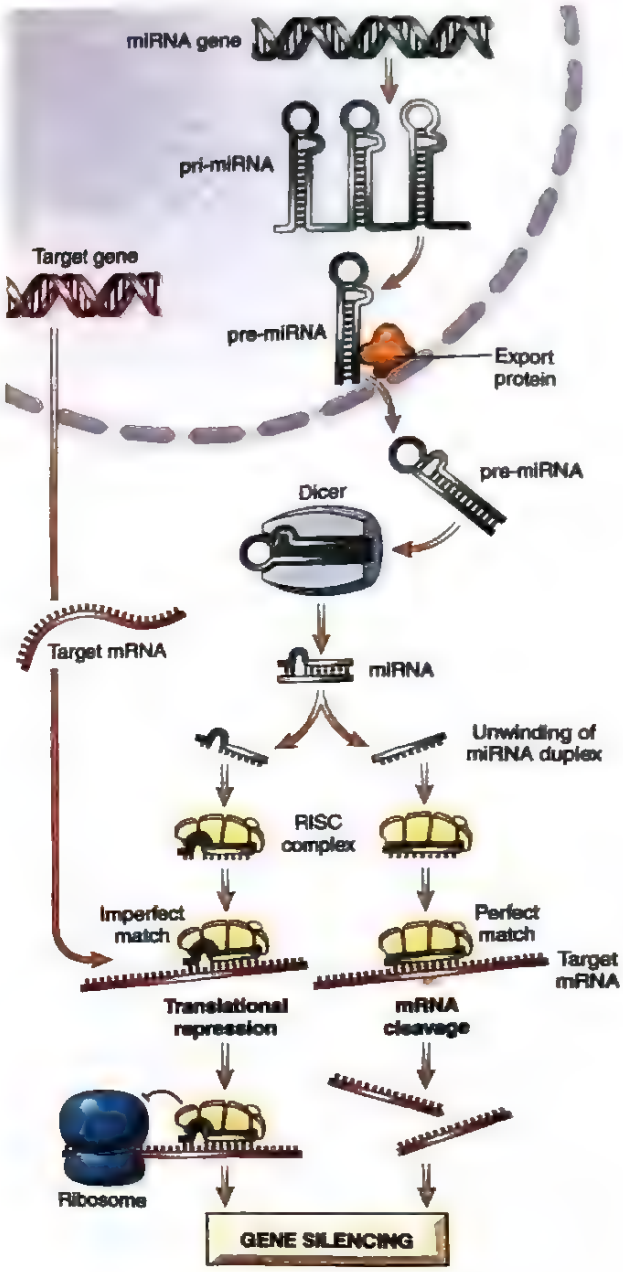
میکرو RNA و RNAهای طویل غیرکد شونده

مکانیسم دیگر تنظیم ژن وابسته به عملکرد RNAهای غیر کدشونده است. این RNAها توسط ژن‌هایی که رونویسی می‌شوند ولی ترجمه نمی‌شوند ایجاد شده‌اند. اگرچه چندین خانواده مجزا از RNAهای غیرکدشونده وجود دارند تنها دو مثال در اینجا ذکر می‌شوند: مولکول‌های کوچک RNA که *میکرو RNA* نامیده می‌شوند و *RNA*های طویل غیرکدشونده که طول آنها بیش از ۲۰۰ نوکلئوتید است.

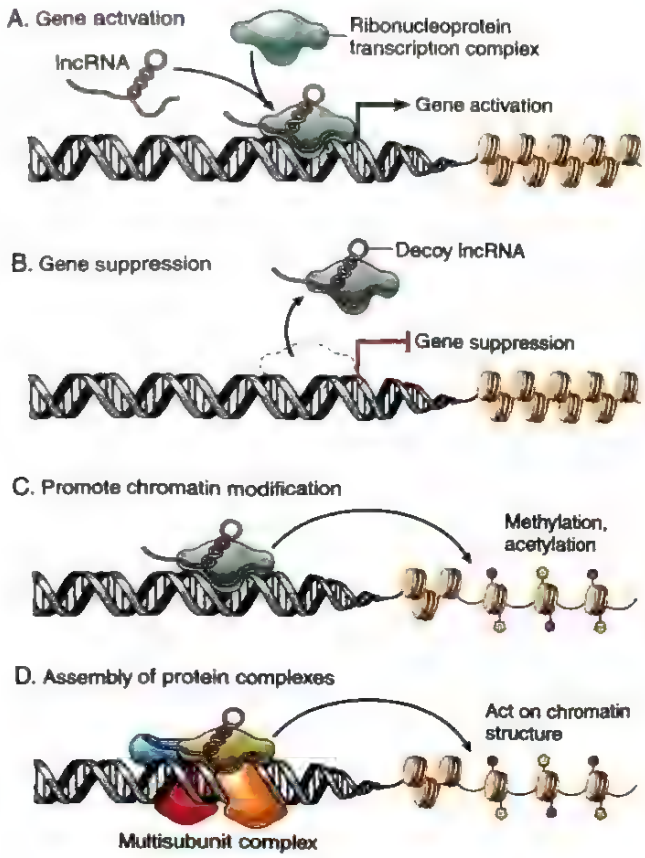
- *microRNA (miRNA)*، RNAهای نسبتاً کوچک (با متوسط ۲۲ نوکلئوتید) هستند که عملکرد اولیه آنها تنظیم ترجمهٔ mRNA هدف به پروتئین‌های مربوطه است. **خاموشی پس از رونویسی بیان ژن توسط miRNA، از مکانیسم‌های اساسی و کاملاً تکامل یافته تنظیم بیان ژن در تمام یوکاریوت‌ها است.** حتی باکتری‌ها نمونهٔ اختصاصی از این مکانیسم را جهت محافظت خودشان در برابر DNA بیگانه دارند (مثل DNA فاژها و ویروس‌ها).
- ژنوم انسان حاوی حدود ۶۰۰۰ ژن miRNA است که تنها ۳/۵ برابر کمتر از تعداد ژن‌های کدکنندهٔ پروتئین است. علاوه بر آن یک miRNA منفرد توانایی تنظیم چند ژن کدکنندهٔ پروتئین را دارد که به هر miRNA این امکان را می‌دهد که تمام برنامه‌های بیان ژن را به صورت همزمان تنظیم کند. رونویسی ژن‌های miRNA باعث ایجاد یک رونوشت اولیه می‌شود (pri-miRNA) که به قطعات کوچکتر تقسیم می‌شود و بخشی از این قطعه شدن توسط آنزیم *Dicer* که یک اندونوکلئاز است انجام می‌شود. در این فرآیند miRNAهای تک‌رشته‌ای بالغ حاوی ۳۰-۲۱ نوکلئوتید تولید می‌شود که همراهی با یک تجمع چند پروتئینی به نام RISC[1] دارد (RISC = کمپلکس خاموش کننده القا شده توسط RNA) (شکل ۲-۴). جفت‌شدن بازهای رشتهٔ miRNA با mRNA هدف باعث هدایت RISC به سمت تجزیهٔ mRNA یا سرکوب ترجمهٔ آن می‌شود و به این صورت mRNA هدف پس از رونویسی خاموش می‌شود *(post-transcriptional scilenced)*.

  با استفاده از مسیر مشابه، *RNA* کوچک مداخله گر *(small interfering RNA) (siRNA)*، توالی‌های کوتاهی از RNA هستند که می‌توانند وارد سلول‌ها شوند. این توالی‌ها سوبسترای آنزیم DICER هستند و چون مشابه miRNA درونزاد هستند با کمپلکس RISC ارتباط متقابل پیدا می‌کنند. SiRNAهای صناعی که mRNAهای هدف خاصی دارند، ابزارهای آزمایشگاهی خوبی برای مطالعهٔ عملکرد ژن‌ها هستند (تکنولوژی Knockdown). امروزه تعدادی از SiRNAها در درمان بیماری‌هایی مثل دژنراسیون ماکولار استفاده می‌شوند.
- *RNA*های طویل غیرکدشونده (lncRNA) بیان ژن را با روش‌های بسیاری تنظیم می‌کنند (شکل ۳-۴). به طور مثال می‌توانند به نواحی از کروماتین متصل شوند و دسترسی RNA پلی‌مراز را به ژن‌های کدشونده درون آن ناحیه محدود کنند. بهترین مثال در مورد عملکرد سرکوب، بیان ژن XIST است که از کروموزوم X رونویسی می‌شود و نقش مهمی در غیرفعال کردن فیزیولوژیک کروموزوم X

1- RNA-induced silencing complex



شکل ۲-۴. تولید میکرو RNA (miRNA) و عملکرد آنها در تنظیم عملکرد ژن. ژن‌های miRNA رونویسی شده و یک miRNA اولیه تولید می‌شود (pri-miRNA) که در هسته پردازش شده و پیش‌ساز miRNA (pre-miRNA) تولید می‌شود. pre-miRNA از یک رشته زنجیرهٔ RNA با حلقه‌های ثانویه سنجاق سری (hairpin loop) که تشکیل نواحی RNA دورشته‌ای می‌دهند ساخته شده است. وقتی pre-mRNA از هسته خارج می‌شود (توسط پروتئین‌های انتقالی اختصاصی)، آنزیم سیتوپلاسمی *DICER* pre miRNA را می‌شکند تا miRNA بالغ دورشته‌ای ۳۰-۲۱ نوکلئوتیدی را بسازد. miRNA سپس بازشده و تک‌رشته‌ها در کمپلکس چند پروتئینی RISC وارد می‌شوند. جفت‌شدن بازها بین miRNA تک‌رشته‌ای و mRNA هدف، RISC را هدایت می‌کند که mRNA هدف را تجزیه کند یا ترجمهٔ آن را سرکوب کند در هر صورت mRNA هدف بعد از رونویسی خاموش می‌شود (RISC: RNA-induced silencing complex).



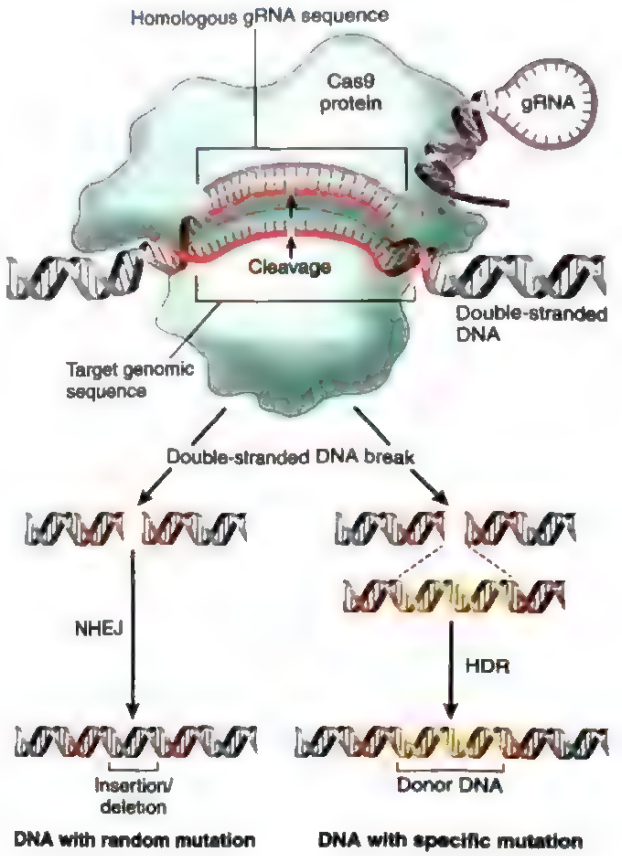
شکل ۳-۴. نقش RNAهای طویل غیرکد شونده (lncRNAs). A) lncRNA می‌توانند اتصال فاکتور رونویسی را تسهیل کند و فعال‌سازی ژن را تقویت کند. B) lncRNA برعکس می‌تواند به صورت انحصاری به فاکتور رونویسی متصل شود و رونویسی ژن را مهار کند. C) تغییر DNA و هیستون با استیلاز یا متیلاز (یا داستیلاز و دمتیلاز) ممکن است در اثر اتصال lncRNA هدایت شود. D) در شرایط دیگر lncRNAها ممکن است به عنوان داربستی برای تثبیت ساختار ثانویه یا ثالثیه عمل کنند یا به عنوان کمپلکس‌های چندجزئی که ساختار کلی کروماتین و فعال‌شدن ژن‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهند عمل کنند.

دارد. XIST خودش از غیرفعال شدن در کروموزم X می‌گریزد، اما مانند یک شنل سرکوب کننده روی کروموزوم X قرار گرفته و کروموزوم X را غیرفعال می‌کند. برعکس، مشخص شده است که بسیاری از تقویت کننده‌ها محل‌های سنتز lncRNa هستند، به طوری که lncRNAها رونویسی از ژن‌های پیش‌برنده مرتبط را با مکانیسم‌های مختلف تقویت می‌کنند (شکل ۳-۴). مطالعات در حال بررسی نقش lncRNa در بیماری‌هایی مثل آترواسکلروز و سرطان‌ها هستند.

ویرایش ژن

امروزه پیشرفت‌های قابل توجهی در زمینهٔ ویرایش ژن منجر به انقلاب در علم بیومدیکال شده است. این پیشرفت‌ها در اثر منابع غیرقابل انتظار ایجاد شده است: کشف دستجات تکرارهای کوتاه پالیندرومیک با فاصلهٔ منظم[1] (CRISPRS) و Cas (یاژن‌های مرتبط با CRISPR) مثل نوکلئاز Cas9. اینها اجزای ژنتیکی مرتبط با هم هستند که در پروکاریوت‌ها وجود دارند و باعث ایمنی اکتسابی نسبت به فاژها و پلاسمیدها در آنها می‌شوند. باکتری‌ها از این مکانیسم جهت نمونه‌گیری DNA عوامل آلوده کننده و واردکردن DNA آلوده به ژنوم میزبان از طریق CRISPR استفاده می‌کنند. CRISPRها رونویسی می‌شوند و به توالی RNA تبدیل می‌شوند که به نوکلئاز Cas9 متصل شده و آن را به توالی خاصی هدایت می‌کنند (به طور مثال یک فاژ) و باعث شکسته‌شدن و تخریب فاژ می‌شوند. در ویرایش ژن این فرآیند به صورت صناعی رخ می‌دهد و RNAهای راهنمای[2] از قبل ساخته شده به صورت مصنوعی (gRNA) به Cas9 متصل می‌شوند و مکمل یک توالی خاص DNA مورد نظر هستند. Cas9 که توسط gRNA به توالی مورد نظر هدایت می‌شود در نهایت باعث شکسته‌شدن DNA دورشته‌ای مدنظر می‌شود (شکل ۴-۴).

ترمیم محل‌های تخریب بسیار اختصاصی DNA منجر به جهش‌هایی مخرب تصادفی در ژن هدف می‌شود (از طریق اتصال انتهایی غیرهمولوگ nonhomologous end joining) و هم‌چنین می‌تواند منجر به شناسایی دقیق یک توالی جدید مورد نظر شود (از طریق نوترکیبی همولوگ homolgous recombination). هر دوی gRNA و Cas9 می‌توانند با یک پلاسمید از قبل ساخته شده وارد سلول شوند. هر چند زیبایی چنین سیستمی (و هیجان موجود در مورد توانایی آن جهت مهندسی ژنتیک) به علت انعطاف‌پذیری و اختصاصی‌بودن آن است که بهتر از سایر روش‌های ویرایش ژن قبلی است. کاربرد آن واردکردن جهش‌های خاص در ژنوم جهت شبیه‌سازی سرطان‌ها و تولید سریع حیوان‌های ترانس‌ژنیک از یک سلول بنیادی جنینی است علاوه بر آن امکان "اصلاح" انتخابی جهش‌هایی که منجر به بیماری‌های ارثی می‌شود یا حذف صفت‌های نامطلوب وجود دارد.



شکل ۴-۴. ویرایش ژن با استفاده از تکرارهای کوتاه پالیندرومیک که به صورت منظم پراکنده شده‌اند (clustered regularly interspersed short palindromic repeats = CRISPRS/ Cas9). در باکتری‌ها، توالی‌های DNA حاوی CRISPRS به RNA راهنما (guide RNA=gRNA) رونویسی می‌شوند که حاوی یک ناحیهٔ ثابت و یک ناحیهٔ متغیر ۲۰ بازی هستند. ناحیهٔ ثابت gRNA به Cas9 متصل می‌شود و به ناحیهٔ متغیر اجازهٔ تشکیل ساختارهای هترودوپلکس با توالی هومولوگ DNA میزبان را می‌دهد. نوکلئاز Cas9، DNA متصل را می‌شکافد و یک قطعه DNA دورشته‌ای شکسته تولید می‌کند. برای انجام ویرایش ژن، gRNAهایی با نواحی متغیر هومولوگ با توالی DNA هدف طراحی می‌شود. بیان همزمان gRNA و Cas9 در سلول‌ها منجر به تجزیهٔ بهینهٔ توالی DNA هدف می‌شود. در غیاب DNA هومولوگ، DNA شکسته شده با اتصالات انتهایی غیرهومولوگ (nonhomologous end joining= NHEJ) ترمیم می‌شود. این روش مستعد خطاست و غالباً منجر به حذف یا اضافه‌شدن نوکلئوتیدها به صورت مخرب می‌شود. برعکس در حضور یک DNA هومولوگ اهدایی که هم اندازه با ناحیهٔ هدف CRISPRS/Cas است، سلول‌ها ممکن است از نوترکیبی DNA هومولوگ (HDR) جهت ترمیم DNA شکسته شده استفاده کنند. HDR کارایی کمتری نسبت به NHEJ دارد ولی ظرفیت ایجاد تغییرات دقیق در توالی DNA را دارد. Cas9، پروتئین ۹ مرتبط با CRISPER

1- Clustered rugularly interspaced short palindromic repeats
2- Guide RNA

بیماری‌های ژنتیکی

قبل از آغاز مبحث بیماری‌های ژنتیکی در اینجا مفید است که سه واژه‌ای که به طور شایع استفاده می‌شوند را توضیح دهیم: ارثی، خانوادگی و مادرزادی.

- اختلالات ارثی، از طریق گامت‌های والدین منتقل می‌شوند و بنابراین خانوادگی هستند.
- واژهٔ مادرزادی به "وجود در زمان تولد" اشاره می‌کند. توجه کنید، که بعضی بیماری‌های مادرزادی ژنتیکی نیستند (مثل سیفیلیس مادرزادی) و از طرف دیگر، تمام بیماری‌های ژنتیکی مادرزادی نیستند؛ برای مثال، نشانه‌های بیماری هانتینگتون، تنها بعد از دهه سوم و چهارم زندگی آغاز می‌شود.

طبیعت ناهنجاری‌های ژنتیکی مرتبط با بیماری‌های انسانی

انواع مختلفی از ناهنجاری‌های ژنتیکی وجود دارند که ساختار و عملکرد پروتئین‌ها را تحت تأثیر قرار داده، هومئوستاز سلولی را مختل کرده و منجر به بیماری می‌شوند.

جهش‌ها در ژن‌های کدکننده پروتئین

عبارت جهش **به تغییرات دائمی در DNA** اشاره دارد. جهش‌هایی که در سلول‌های زایا رخ بدهد به فرزندان منتقل می‌شود و ممکن است منجر به بیماری‌های ارثی شود. جهش‌هایی که در سلول‌های سوماتیک رخ بدهد به فرزندان منتقل نمی‌شود، اما در ایجاد سرطان‌ها و برخی بیماری‌های مادرزادی اهمیت دارد.

در این متن، جزئیات جهش‌های خاص و تأثیرات آنها همراه با اختلالات مربوطه مورد بحث قرار می‌گیرد. در این جا ما فقط برخی مثال‌های شایع جهش‌های ژنی و تأثیرات آنها را بیان می‌کنیم:

- جهش‌های نقطه‌ای از جابجایی یک نوکلئوتید بازی منفرد توسط یک باز متفاوت ناشی می‌شود و باعث جابجایی یک اسید آمینه توسط اسید آمینه دیگر در محصول پروتئینی می‌شود. به عنوان مثال، جهش نقطه‌ای در زنجیره B گلوبین در هموگلوبین باعث ایجاد هموگلوبین S (HbS) به جای هموگلوبین A شده و ویژگی‌های تغییر یافتهٔ HbS باعث بیماری آنمی داسی‌شکل می‌گردد. گاهی به این جهش‌ها، جهش‌های اشتباه *(missense)* گفته می‌شود. برعکس، جهش‌های نقطه‌ای خاص می‌توانند کدون متوقف کننده تولید کنند که باعث کوتاه‌شدن پروتئین یا نقصان کامل ترجمهٔ miRNA و سنتز پروتئین شوند. این جهش‌ها را جهش‌های بی‌معنی[1] می‌نامند.
- جهش‌های همراه با تغییر چهارچوب[2] زمانی رخ می‌دهند که اضافه‌شدن یا حذف یک یا دو جفت باز، چهارچوب خواندن رشته DNA را تغییر بدهد.
- جهش‌های تکرار سه نوکلئوتید[3] به گروه خاصی تعلق دارند زیرا این جهش‌ها با تقویت یک توالی سه نوکلئوتیدی مشخص می‌شوند. توالی نوکلئوتیدی خاصی که دچار تقویت می‌شود در اختلالات مختلف، متفاوت است. برای مثال، در سندرم X شکننده که سردستهٔ این اختلالات محسوب می‌شود، ۲۰۰ تا ۴۰۰۰ تکرار پشت سرهم توالی CGG، در ژنی که ژن عقب‌ماندگی ذهنی خانوادگی ۱ *(FMR1)* نام دارد، وجود دارد. در جمعیت‌های طبیعی، تعداد تکرارها اندک است و به طور متوسط ۲۹ بار می‌باشد. گسترش توالی‌های سه نوکلئوتیدی مانع از بیان متناسب ژن *FMR1* می‌گردد و بنابراین منجر به عقب‌ماندگی ذهنی می‌شود. ویژگی تشخیصی دیگر جهش‌های تکرار سه نوکلئوتیدی، این است که پویا[4] هستند (به عبارتی میزان تقویت در طی گامتوژنز افزایش می‌یابد). این ویژگی‌ها که با جزئیات بیشتری در بخش‌های بعدی این فصل مورد بحث قرار گرفته‌اند، بر روی الگوی توارث و تظاهرات فنوتیپی بیماری‌های ایجاد شده توسط این دسته از جهش‌ها، تأثیر می‌گذارند.

تغییرات در ژن‌های کدکننده پروتئین به جز جهش‌ها

علاوه بر تغییرات در توالی DNA، ژن‌های کدکننده می‌توانند تغییرات ساختاری مثل تغییرات تعداد کپی - تقویت‌ها یا حذف‌ها - یا جابه‌جایی نیز داشته باشند، که منجر به کسب یا از دست‌رفتن (حذف) نابجای عملکرد پروتئین می‌شود. همانند جهش‌ها، تغییرات ساختاری ممکن است در رده زایا رخ دهد، یا در بافت‌های سوماتیک کسب شود. در بسیاری موارد، تغییرات پاتوژنیک رده زایا، یک ناحیه پیوسته از کروموزوم را به جای یک

1- Nonsense
2- Frameshift mutations
3- trinucleotide repeat mutations
4- Dynamic

ژن منفرد درگیر می‌کند؛ از جمله در سندرم micro deletion 22q، که بعداً بحث می‌شود. به دلیل در دسترس قرارگرفتن گستردهٔ تکنولوژی تعیین توالی نسل جدید برای اندازه‌گیری تغییر تعداد کپی DNA در گسترهٔ ژنومی با تفکیک بالا، امروزه تغییرات تعداد کپی‌ها در بیماری‌های مختلف مثل اوتیسم کشف شده‌اند. سرطان‌ها اغلب حاوی تغییرات ساختاری اکتسابی سوماتیک، مثل تقویت‌ها، حذف‌ها و جابجایی‌ها می‌باشند. یک مثال کلاسیک، جابجایی t(9:22)، بین ژن‌های *BCR* و *ABL* در لوسمی میلوئیدی مزمن (فصل ۱۰) که "کروموزوم فیلادلفیا"، نامیده می‌شود، است.

با این مرور مختصر طبیعت ناهنجاری‌هایی که منجر به پاتوژنز بیماری‌های انسان می‌شوند، می‌توانیم به چهار دستهٔ اصلی اختلالات ژنتیکی توجه کنیم:

- **اختلالات مندلی که از جهش‌های در ژن‌های منفرد ناشی می‌شوند.** این جهش‌های ژنتیکی نفوذ بالایی[1] نشان می‌دهند، به این معنی که اغلب افرادی که ناهنجاری ژنتیکی را به ارث می‌برند اثرات فنوتیپی را نشان می‌دهند. این بیماری‌های مندلی وراثتی و فامیلی هستند. آنها شامل بیماری‌های نسبتاً غیرشایع، مثل بیماری‌های ذخیره‌ای ناشی از نقایص آنزیمی و خطاهای مادرزادی متابولیسم می‌شوند.
- **اختلالات کمپلکس که ژن‌های متعدد و همچنین اثرات محیطی را درگیر دارد.** این اختلالات، گاه بیماری‌های چندعاملی نامیده می‌شوند. آنها شامل برخی از شایع‌ترین بیماری‌های گونه انسانی شامل فشارخون و دیابت و بیماری‌های آلرژیک و خودایمنی هستند.
- **بیماری‌های ناشی از تغییرات در تعداد یا ساختار کروموزوم‌ها.** چندین اختلال تکاملی مثل سندرم داون مربوط به این نوع تغییرات کروموزومی می‌باشند.
- **سایر بیماری‌های ژنتیکی که جهش‌های ژن‌های منفرد را درگیر می‌کنند ولی از قوانین سادهٔ مندلی وراثت پیروی نمی‌کنند.** این اختلالات تک ژنی که توارث غیرکلاسیک دارند عبارتند از آنهایی که در اثر جهش‌های تکرار سه‌گانه و یا در اثر جهش‌های DNA میتوکندریایی رخ می‌دهند و آنهایی که انتقالشان تحت تأثیر یک پدیدهٔ اپی‌ژنتیک که نشان‌گذاری ژنومی[2] نامیده می‌شود، قرار می‌گیرد. هر یک از این چهار گروه، جداگانه مورد بحث قرار گرفته‌اند.

جدول ۱-۴. شیوع تخمینی اختلالات مندلی انتخابی بین نوزادان زنده متولد شده

اختلال	شیوع تخمین زده شده
توارث اتوزومی غالب	
هیپرکلسترولمی فامیلی	۱ در ۵۰۰
بیماری کلیه پلی‌کیستیک	۱ در ۱۰۰۰
اسفروسیتوز ارثی	۱ در ۵۰۰۰ (اروپای شمالی)
سندرم مارفان	۱ در ۵۰۰۰
بیماری هانتینگتون	۱ در ۱۰۰۰۰
توارث اتوزومی مغلوب	
کم‌خونی داسی شکل	۱ در ۵۰۰ (سیاهپوستان آمریکا)*
فیبروز کیستیک	۱ در ۳۲۰۰ (آمریکا، نژاد اروپایی شمالی)
بیماری تی‌ساکس	۱ در ۳۵۰۰ (یهودیان اشکنازی آمریکا؛ کانادایی‌های فرانسوی)
فنیل‌کتونوری	۱ در ۱۰,۰۰۰
موکوپلی ساکاریدوزها (همه انواع)	۱ در ۲۵۰۰۰
بیماری‌های ذخیره‌ای گلیکوژن (همهٔ انواع)	۱ در ۵۰,۰۰۰
گالاکتوزمی	۱ در ۶۰,۰۰۰
توارث وابسته به X	
دیستروفی عضلانی دوشن	۱ در ۳۵۰۰ (مردان آمریکایی)
هموفیلی	۱ در ۵۰۰۰ (مردان آمریکایی)

* شیوع صفت هتروزیگوت آنمی داسی‌شکل برای سیاهپوستان آمریکا ۱ در ۱۲ است. شیوع آنمی داسی‌شکل در نواحی با شیوع بالای مالاریا مثل آفریقا، اروپای جنوبی، خاورمیانه و هند بیشتر است.

اختلالات مندلی: بیماری‌های ناشی از جهش‌های تک ژنی

اختلالات (جهش‌های) تک ژنی، از الگوی توارث مندلی که به خوبی شناخته شده است، پیروی می‌کنند (**جداول ۱-۴ و ۲-۴**). اگر چه هر یک از آنها به تنهایی نادر هستند، آنها با همدیگر مسؤول بار بیماری قابل توجهی هستند. پایگاه دادهٔ

1- high penetrance
2- Genomic imprinting

جدول ۲-۴. اساس بیوشیمی و الگوی وراثتی برای اختلالات مندلی منتخب

بیماری	پروتئین غیرطبیعی	عملکرد/ نوع پروتئین
وراثت اتوزوم غالب		
هایپرکلسترولمی خانوادگی	گیرنده LDL	انتقال گیرنده
سندرم مارفان	فیبریلین	حمایت ساختاری: ماتریکس خارج سلولی
سندرم اهلرز دانلوس[a]	کلاژن	حمایت ساختاری: ماتریکس خارج سلولی
اسفروسیتوز ارثی	اسپکترین، انکیرین، یا پروتئین 4.1	حمایت ساختاری: غشای گلبول قرمز
نوروفیبروماتوز نوع ۱	نوروفیبرومین ۱ (NF-1)	تنظیم رشد
بیماری کلیه پلی‌کیستیک بزرگسالان	پلی‌سیستین - ۱ (PKD-1)	تعاملات سلول - سلول و سلول - ماتریکس
وراثت اتوزوم مغلوب		
فیبروز کیستیک	تنظیم کننده عرض غشایی فیبروز کیستیک	کانال یونی
فنیل‌کتونوری	فنیل‌آلانین هیدروکسیلاز	آنزیم
بیماری تی‌ساکس	هگزوز آمینیداز	آنزیم
نقص ایمنی مرکب شدید[c]	آدنوزین دآمیناز	آنزیم
تالاسمی‌های α و β[b]	هموگلوبین	انتقال اکسیژن
آنمی داسی‌شکل[b]	هموگلوبین	انتقال اکسیژن
وراثت وابسته به X مغلوب		
هموفیلی A	فاکتور VIII	انعقاد
دیستروفی عضلانی دوشن/ بکر	دیستروفین	حمایت ساختاری: غشای سلول
سندروم X شکننده	FMRP	ترجمهٔ RNA

a. بعضی انواع سندرم اهلرز - دانلوس، الگوی توارث اتوزوم مغلوب دارند.

b. گرچه علایم کامل به جهش‌های دو آللی نیاز دارد، اما هتروزیگوتی برای تالاسمی و آنمی داسی‌شکل ممکن است با بیماری بالینی خفیف تظاهر یابد. بنابراین، این اختلالات گاهی به عنوان "اتوزوم codominant" (هم‌غالب) طبقه‌بندی می‌شوند.

c. بعضی از موارد نقص ایمنی مرکب شدید، وابسته به X هستند.

آنلاین توارث مندلی در انسان (OMIM) (https://www.OMIM.org)، که مربوط به مرکز ملی اطلاعات بیوتکنولوژی است، سایت کاربردی برای اطلاعات بیماری‌های ژنتیکی انسان است. لیست پایین، تعدادی از قوانین و هشدارها در ارتباط با اختلالات مندلی را بیان می‌کند:

- **جهش‌هایی که یک ژن را درگیر می‌کنند از یکی از سه الگوی توارث پیروی می‌کنند: اتوزوم غالب، اتوزوم مغلوب و وابسته به X.**
- جهش یک ژن منفرد، ممکن است اثرات فنوتیپی متعددی داشته باشد (پلئوتروپی)[1] و برعکس، جهش‌ها در چند مکان ژنتیکی ممکن است صفت مشابهی را ایجاد نمایند (هتروژنیتی ژنتیکی)[2]. برای مثال، سندرم مارفان که ناشی از نقص اساسی در بافت همبند است، با اثرات گسترده‌ای همراهی دارد که سیستم اسکلتی، چشم و سیستم قلبی - عروقی را درگیر می‌کند که همهٔ آنها از یک جهش در ژن کدکنندهٔ فیبریلین که جزئی از بافت‌های همبند است، ناشی می‌شوند. از طرفی رتینیت پیگمنتوزا، یک بیماری ارثی مرتبط با پیگمانتاسیون غیرطبیعی شبکیه و نقص بینایی حاصل، می‌تواند توسط چندین نوع جهش مختلف رخ بدهد. شناخت هتروژنیتی ژنتیکی نه تنها در مشاوره ژنتیک اهمیت دارد، بلکه امکان تشخیص مولکولی اختلالات شایعی مثل فنیل‌کتونوری را تسهیل می‌کند که بعداً بحث شده است. اگرچه بیماری‌های مندلی نادر هستند، روشن شدن ژن‌های مسئول در این بیماری‌ها در درک

1- Pleiotropy
2- Genetic heterogenity

مسیرهای طبیعی و عواقب اختلال در آنها در بیماری‌های اکتسابی بسیار کمک کننده بوده است.

- تظاهرات فنوتیپی جهش‌هایی که یک ژن منفرد شناخته شده را تحت تأثیر قرار می‌دهند، توسط سایر جایگاه‌های ژنتیکی، که ژن‌های "تعدیل کننده"[1] نام دارند، تحت تأثیر قرار می‌گیرد. چنان که بعداً در مبحث فیبروز کیستیک بحث می‌شود، این جایگاه‌های تعدیل کننده می‌توانند شدت یا وسعت بیماری را متأثر سازند.
- استفاده از غربالگری ژنتیک پیش از تولد در جمعیت‌های پرخطر (مثل نژاد یهود اشکنازی) به طور قابل توجهی بروز اختلالات ژنتیکی خاص مثل بیماری تای‌ساکس را کاهش داده است (جدول ۱-۴).

الگوهای انتقال اختلالات تک ژنی

اختلالات ارثی اتوزومی غالب

اختلالات اتوزومی غالب به صورت هتروزیگوت تظاهر می‌کنند، بنابراین حداقل یکی از والدین فرد بیمار، مبتلا می‌باشند. مردها و زن‌ها هر دو می‌توانند مبتلا شوند و هر دو جنس می‌توانند بیماری را منتقل کنند. وقتی فرد مبتلا با فرد غیرمبتلا ازدواج می‌کند، هر کودک، ۵۰٪ احتمال ابتلاء به بیماری را دارد. تابلوهای زیر نیز به بیماری‌های اتوزومی غالب مربوط است:

- در اختلال اتوزومی غالب، برخی بیماران، والدین مبتلا ندارند. بیماری چنین افرادی ناشی از سلول تخم یا اسپرمی بوده که دچار جهش جدید شده است. خواهران و برادران این افراد مبتلا نیستند.
- تابلوی‌های بالینی می‌تواند در اثر نفوذ کاهش یافته[2] یا بروز متغیر[3] تغییر پیدا کند. برخی افراد ژن جهش یافته را به ارث می‌برند امّا از نظر فنوتیپ طبیعی هستند، پدیده‌ای که نفوذ کاهش یافته گفته می‌شود. عواملی که بر نفوذ تأثیر می‌گذارند به درستی شناخته نشده‌اند. برخلاف نفوذ، در صورتی که یک صفت همواره با یک ژن جهش یافته همراه باشد، امّا در بین افراد ناقل آن ژن به صورت متفاوت بروز کند، به آن بروز متغیر گفته می‌شود. برای مثال، تظاهرات نوروفیبروماتوز نوع ۱ از لکه‌های قهوه‌ای روی پوست تا تومورهای متعدد و بدشکلی‌های اسکلتی متغیر است.
- در بسیاری از شرایط، سن شروع با تأخیر همراه است و علایم و نشانه‌ها تا زمان بلوغ ظاهر نمی‌شوند مثل بیماری هانتیگتون و جهش‌های ردهٔ زایا که منجر به افزایش خطر سرطان در بزرگسالان می‌شود.
- در اختلالات اتوزومی غالب، کاهش ۵۰ درصدی در محصول ژن طبیعی همراه با نشانه‌ها و علایم بالینی می‌باشد. چون کاهش ۵۰ درصدی فعالیت آنزیمی اغلب می‌تواند جبران شود، ژن‌های درگیر در اختلالات اتوزوم غالب معمولاً پروتئین‌های آنزیمی را کد نمی‌کنند، اما چند گروه عمده پروتئین‌ها تحت تأثیر قرار می‌گیرند:
  - پروتئین‌هایی که در تنظیم مسیرهای متابولیک پیچیده دخیل‌اند، اغلب در معرض کنترل فیدبک قرار دارند (به عنوان مثال، گیرنده‌های غشایی و پروتئین‌های ناقل). یک مثال از این مکانیسم پاتوژنیک در هیپرکلسترولمی خانوادگی یافت شده است که در اثر جهش در ژن گیرندهٔ لیپوپروتئین‌ها با دانسیتهٔ کم (LDL)، می‌باشد (بعداً توضیح داده می‌شود).
  - پروتئین‌های ساختاری کلیدی مانند کلاژن و عناصر اسکلت غشاء گلبول قرمز (مانند اسپکترین، که جهش‌های آن منجر به اسفروسیتوز ارثی می‌شوند).

مکانیسم‌های بیوشیمیایی که به واسطهٔ آن کاهش ۵۰ درصدی در سطح این پروتئین‌ها باعث ایجاد فنوتیپ غیرطبیعی می‌شود، به طور کامل شناخته نشده است. در برخی موارد، به خصوص وقتی که ژن مورد نظر، یک زیر واحد از یک پروتئین مولتی‌مر را کد می‌کند، محصول آلل جهش یافته میزان طبیعی دارد ولی می‌تواند در تجمع مولتی‌مرهای دارای عملکرد طبیعی تداخل کند. برای مثال، مولکول کلاژن، یک تری‌مر[4] است که در آن سه زنجیرهٔ کلاژن به شکل مارپیچ قرار دارند. حضور زنجیره‌های جهش یافته کلاژن، تجمع زنجیره‌های کلاژن طبیعی باقیمانده را کاهش می‌دهد و به این صورت کمبود واضح کلاژن رخ می‌دهد. در این مورد، آلل جهش یافته، غالب منفی[5] نامیده می‌شود، چون عملکرد آلل طبیعی را مختل می‌نماید. این اثر در برخی از انواع استئوژنز ایمپرفکتا شرح داده شده است (فصل ۱۹).

اختلالات ارثی اتوزومی مغلوب

بیماری‌های اتوزومی مغلوب در یک وضعیت هموزیگوت تظاهر می‌نمایند. آنها زمانی رخ می‌دهند که هر دو آلل یک جایگاه ژنی معین جهش یافته باشد. بنابراین چنین اختلالاتی

1- Modifier genes
2- Reduced penetrance
3- Variable expressirity
4- Trimer
5- Dominant negative

با ویژگی‌های زیر مشخص می‌شوند: ۱) این صفت اغلب والدین را که ناقل یک آلل جهش یافته هستند را تحت تأثیر قرار نمی‌دهد، امّا خواهران و برادران ممکن است، بیماری را نشان بدهند، ۲) خواهران و برادران فرد مبتلا شانس ابتلای یک چهارم دارند (به عبارتی خطر بروز مجدد در هر تولد ۲۵ درصد می‌باشد) و ۳) اگر ژن جهش یافته با شیوع کمی در جمعیت رخ بدهد، احتمال زیادی وجود دارد که فرد مبتلا (فرزند) حاصل یک ازدواج خویشاوندی باشد. بیماری‌های اتوزوم مغلوب بزرگترین گروه اختلالات مندلی را تشکیل می‌دهند.

برخلاف ویژگی‌های بیماری‌های اتوزوم غالب، خصوصیات زیر معمولاً برای اغلب اختلالات اتوزوم مغلوب به کار می‌روند:

- بیان نقص، نسبت به اختلالات اتوزوم غالب یک دست‌تر است.
- نفوذ کامل ژنی متداول است.
- شروع بیماری به طور شایع در اوایل زندگی است.
- اگر چه جهش‌های جدیدی برای اختلالات مغلوب رخ می‌دهند، اما این جهش‌ها از نظر بالینی به ندرت تشخیص داده می‌شوند. زیرا فرد ناقل جهش یک هتروزیگوت بدون علامت است و ممکن است چندین نسل بگذرد تا فرزندان چنین فردی با هتروزیگوت‌های دیگر ازدواج کنند و فرزند مبتلا داشته باشند.
- در بسیاری از موارد، آنزیم‌ها توسط جهش تحت تأثیر قرار می‌گیرند. در هتروزیگوت‌ها، مقادیر مساوی از آنزیم طبیعی و ناقص تولید می‌شود. معمولاً «حاشیهٔ سلامتی[1]» طبیعی، این اطمینان را می‌دهد که سلول‌هایی با نیمی از جزء آنزیمی خود، عملکرد طبیعی داشته باشند.

اختلالات وابسته به X

بیشتر بیماری‌های مرتبط با کروموزوم‌های جنسی، وابسته به X هستند. کروموزوم Y جایگاه ژن تعیین کننده بیضه‌ها SRY و ژن‌های متعدد دیگری است که اسپرماتوژنز را کنترل می‌کند و حاوی مناطق Y منحصر به جنس مذکر است (MSY) که تمایز جنسی به سمت جنس مذکر را هدایت می‌کند. مردانی که دارای جهش در کروموزوم Y هستند، نابارور بوده پس هیچ بیماری مندلی مرتبط با کروموزم Y گزارش نشده است. اغلب بیماری‌های وابسته به X، وابسته به X مغلوب هستند و با ویژگی‌های زیر مشخص می‌شوند:

- زنان ناقل هتروزیگوت این صفت را فقط به پسران انتقال می‌دهند که برای کروموزوم X همی‌زیگوت هستند. پسران زنان ناقل هتروزیگوت شانس $\frac{1}{2}$ برای دریافت ژن جهش یافته را دارند.
- زنان هتروزیگوت به ندرت تغییرات فنوتیپی کامل را نشان می‌دهند زیرا آنها یک آلل طبیعی دارند. اگر چه یکی از کروموزوم‌های X در زنان غیرفعال می‌شود (بعداً در مورد این بحث خواهد شد)، این فرایند غیرفعال‌سازی، تصادفی است و به طور مشخص به تعداد کافی از سلول‌هایی که بیان کروموزوم X طبیعی دارند، اجازه بروز می‌دهد.
- مرد مبتلا، بیماری را به پسرانش منتقل نمی‌کند ولی تمام دختران وی ناقل هستند.

بیماری‌های ناشی از جهش در ژن‌های کد کنندهٔ پروتئین‌های ساختاری

سندرم مارفان

سندرم مارفان یک اختلال اتوزوم غالب بافت‌های همبند است که اساساً با تغییرات در اسکلت، چشم‌ها و سیستم قلبی- عروقی تظاهر می‌یابد. این سندرم به واسطه نقص ارثی در یک گلیکوپروتئین خارج سلولی که فیبریلین[2] نامیده می‌شود، ایجاد می‌شود.

پاتوژنز. فیبریلین که از فیبروبلاست‌ها ترشح می‌شود، جزء اصلی میکروفیبریل‌هایی است که در ماتریکس خارج سلولی یافت می‌شوند. میکروفیبریل‌ها به عنوان داربستی برای رسوب تروپوالاستین عمل می‌کنند که این ماده به عنوان جزء اصلی رشته‌های الاستیک در نظر گرفته می‌شود. اگرچه میکروفیبریل‌ها به طور گسترده‌ای در بدن توزیع شده‌اند، ولی به ویژه، به طور فراوان در آئورت، لیگامان‌ها و زنول‌های سیلیاری[3] (ناحیه مژگانی) که از عدسی‌های چشم حمایت می‌کنند، وجود دارند؛ این بافت‌ها دقیقاً همان‌هایی هستند که به طور بارزی در سندروم مارفان تحت تأثیر قرار می‌گیرند.

فیبریلین توسط ژن *FBN1* کدگذاری می‌شود که جایگاه کروموزومی آن 15q21 است. در تمام بیماران دچار سندرم مارفان جهش‌هایی در ژن *FBN1* یافت می‌شود. بیش از ۱۰۰۰

1- Margin of safety
2- Fibrillin
3- Ciliary zonules

جهش مشخص عامل بیماری، در ژن بسیار بزرگ *FBN1* یافت شده است، که سطحی از پیچیدگی را نشان می‌دهد که تشخیص را با تعیین توالی DNA مشکل می‌سازد. در نتیجه، تشخیص اساساً بر پایهٔ یافته‌های بالینی است. از آن جایی که هتروزیگوت‌ها علایم بالینی دارند، تصور می‌شود که پروتئین فیبریلین جهش یافته، با جلوگیری از تجمع میکروفیبریل‌های طبیعی، نقش یک غالب منفی را دارد. تخمین زده می‌شود شیوع سندروم مارفان ۱ در ۵۰۰۰ در سراسر جهان باشد. نزدیک به ۷۰٪ تا ۸۵٪ موارد خانوادگی هستند، و بقیه به صورت تک‌گیر، از جهش‌های خودبخودی *FBN1* در سلول‌های زایای والدین منشأ می‌گیرند.

اگر چه بسیاری از تظاهرات غیر طبیعی سندرم مارفان را می‌توان برپایهٔ نقص ساختاری بافت همبند توضیح داد، ولی تعدادی از آنها مثل رشد بیش از حد استخوان‌ها را به سختی می‌توان به از دست‌دادن سادهٔ فیبریلین نسبت داد. در حال حاضر مشخص است که از دست‌دادن میکروفیبریل‌ها، باعث افزایش غیرطبیعی فعالیت عامل رشد تغییر شکل دهندهٔ بتا (TGF-β) می‌شود، چرا که، میکروفیبریل‌های طبیعی، TGF-β را مجزا نگه می‌دارند و بنابراین فراهم‌زیستی این سایتوکاین را کنترل می‌نمایند. افزایش پیام‌رسانی TGF-β تأثیراتی زیان‌آور روی تکامل ماهیچه صاف عروق و تمامیت ماتریکس خارج سلولی دارد. در حمایت از این فرضیه، جهش‌هایی در گیرنده TGF-βی نوع II، باعث سندرومی مشابه، به نام سندروم مارفان نوع ۲ (MFS2) می‌شود. قابل توجه اینکه، مهارکننده‌های گیرنده آنژیوتانسین نوع II که فعالیت TGF-β را مهار می‌نمایند، امروزه برای پیشگیری از بیماری‌های قلبی عروقی همراه با مسدود کننده‌های β آدرنرژیک مورد استفاده بالینی قرار می‌گیرند تا فشار خون بیمار کاهش یابد و خطر وقایع فاجعه‌آور قلبی عروقی کاهش یابد.

ریخت‌شناسی

آشکارترین تظاهر سندرم مارفان، تغییرات اسکلتی است. بیماران، قامتی لاغر و بلند همراه با ساق پا، بازو و انگشتانی که به طور غیر طبیعی دراز هستند (آراکنوداکتیلی)، قوس کامی بلند و قابلیت بازشدن بیش از حد مفاصل دارند. انواعی از بدشکلی‌ها در ستون مهره‌ها مانند کیفواسکولیوز شدید ممکن است ظاهر شود. قفسه سینه تغییر شکل یافته است و سینه فرورفته[1] (استرنوم به صورت عمقی فرورفته) یا تغییر شکل سینه کبوتری[2] را نشان می‌دهد. مشخص‌ترین تغییر چشمی، دررفتگی دوطرفه یا نیمه دررفتگی عدسی، در اثر ضعف لیگامان‌های آویزان‌کننده آن است (ectopia lentis). عدسی اکتوپیک، به ویژه اگر دوطرفه باشد، بسیار برای سندرم مارفان اختصاصی است و به شدت مطرح کننده این تشخیص است. به هر حال، شدیدترین درگیری در سیستم قلبی - عروقی است. قطعه‌قطعه‌شدن فیبرهای الاستیک در لایه میانی[3] آئورت باعث مستعدشدن بیمار به اتساع آنوریسمی و دیسکسیون آئورت[4] می‌شود (فصل ۸). این تغییرات که مدیونکروز کیستیک[5] نامیده می‌شود، برای سندرم مارفان اختصاصی نمی‌باشند؛ ضایعات مشابهی در بیماران دچار فشارخون بالا و در پیری رخ می‌دهد. فقدان حمایت لایهٔ مدیا، باعث گشادشدن حلقهٔ دریچهٔ آئورت می‌شود که منجر به نارسایی دریچهٔ آئورت می‌گردد. دریچه‌های قلبی به خصوص میترال، ممکن است بیش از حد متسع و نارسا شود (سندرم دریچهٔ مواج[6]) که باعث پرولاپس دریچه میترال و نارسایی احتقانی قلب می‌گردد (فصل ۹). پارگی آئورت، شایع‌ترین علت مرگ می‌باشد و ممکن است در هر سنی رخ دهد. با شیوع کمتر، نارسایی قلبی واقعهٔ پایانی است.

اگر چه ضایعات توصیف شده، برای سندرم مارفان شاخص هستند، ولی در همه موارد مشاهده نمی‌شوند. تفاوت‌های زیادی در تظاهرات بالینی وجود دارد و برخی بیماران ممکن است به طور غالب دچار ضایعات قلبی عروقی، شده و حداقل تغییرات اسکلتی و چشمی را نشان دهند. عقیده بر این است که تظاهرات متغیر بیماری، ناشی از جهش‌های متفاوت در ژن *FBN1* است.

سندرم‌های اهلرز - دانلوس

سندرم‌های اهلرز - دانلوس (EDSs) گروهی از بیماری‌ها هستند که با نقایصی در ساختمان یا سنتز کلاژن مشخص می‌شوند. سندرم‌های اهلرز- دانلوس به علت جهش در ژن‌های متعددی ایجاد می‌شوند که شایع‌ترین ژن‌های جهش یافته، ژن‌های کدکننده کلاژن‌های مختلف بوده و تمام ژن‌های مبتلا با هر مکانیسمی منجر به نقص در کلاژن می‌شوند. همگی اختلالات تک ژنی هستند، امّا روش توارث آنها شامل هر دو

1- Pectus excavatum
2- Pigeon-breast deformity
3- Tonica media
4- Aortic dissection
5- Cystic medionecrosis
6- Foloppy valve syndrome

الگوی مندلی – اتوزوم غالب و مغلوب – می‌شود. حدود ۳۰ نوع مشخص کلاژن وجود دارد؛ همهٔ آنها توزیع بافتی اختصاصی دارند و حاصل ژن‌های متفاوتی هستند. هتروژنیسیتی بالینی در EDS را می‌توان براساس جهش در ژن‌های مختلف کلاژن تا حدی توضیح داد.

حداقل ۱۳ شکل بالینی و ژنتیکی EDS شناخته شده است. این بیماری اگرچه نادر است فراوانی تجمعی تمامی موارد آن حدود ۱ در هر ۵۰۰۰ تولد در سراسر جهان است. از آن جایی که کلاژن ناقص پایهٔ همهٔ این بیماری‌ها است، نماهای بالینی خاصی در همه موارد معمول است.

- در اغلب موارد *EDS*، بافت‌های غنی از کلاژن مانند پوست، لیگامان‌ها و مفاصل به طور شایعی درگیر می‌شوند. از آن جایی که رشته‌های کلاژن غیرطبیعی قدرت کشش کافی را ندارند، مفاصل بیش از حد طبیعی، حرکت دارند. این وضعیت، امکان وضعیت‌های بدنی عجیب را فراهم می‌کند مانند به عقب خم‌کردن انگشت شست برای لمس ساعد و خم‌کردن زانو به بالا برای ایجاد زاویه‌ای قائمه. در واقع، اعتقاد بر این است اغلب بندبازها یکی از انواع EDS را دارند؛ به هر حال، استعداد به دررفتگی مفصل بهایی است که در قبال این مهارت پرداخته می‌شود.
- پوست شکننده. پوست به طور غیرمعمول قابلیت کشش دارد، بسیار شکننده و در مقابل ضربه آسیب‌پذیر است. آسیب‌های کوچک باعث نقایص بزرگ می‌شود و ترمیم جراحی یا هر نوع اقدام جراحی، به خاطر کمبود نیروی کششی طبیعی با مشکلات زیادی همراه است.
- نارسایی ساختاری اعضا یا بافت‌ها. نقص ساختاری در بافت همبندی باعث عوارض داخلی جدی می‌شود که شامل پاره‌شدن کولون و شریان‌های بزرگ (EDS عروقی)، شکنندگی چشمی با پارگی قرنیه و جداشدگی شبکیه (EDS کیفواسکولیوزی) و فتق دیافراگمی (EDS کلاسیک) و سایر موارد است.

پایه مولکولی برای سه نوع شایع شامل موارد زیر است:

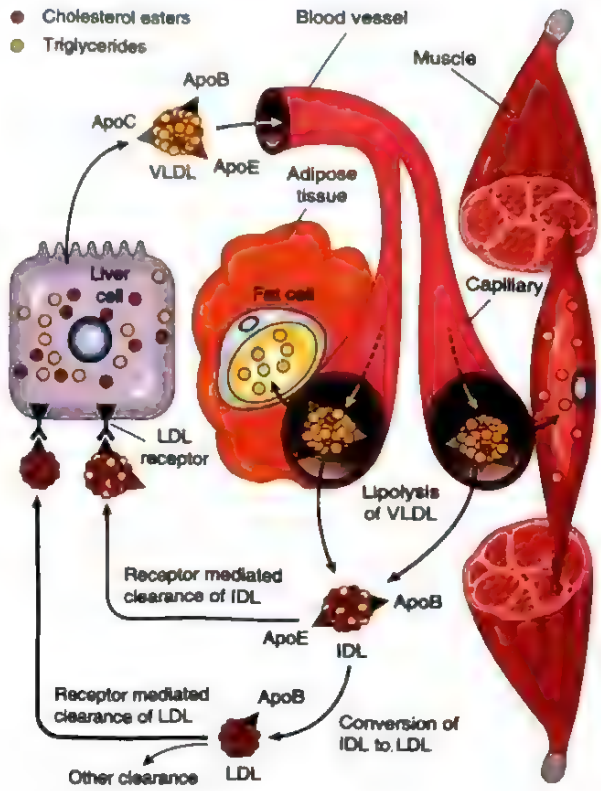
- کمبود سنتز کلاژن نوع *III* در اثر جهش‌هایی که ژن *COL3A1* درگیر می‌نمایند. این نوع (EDS عروقی)، به صورت اختلال اتوزومی غالب به ارث می‌رسد و مشخصه آن ضعف در بافت‌های غنی از کلاژن نوع III (مثل عروق خونی و دیواره روده) است که آنها را در معرض پارگی قرار می‌دهد.
- کمبود آنزیم لیزیل هیدروکسیلاز. هیدروکسیلاسیون کاهش یافتهٔ رزیدوهای لیزیل، در انواع I و III کلاژن با ایجاد اتصالات متقاطع در بین مولکول‌های کلاژن تداخل می‌کند. همان طور که انتظار می‌رود این شکل (EDS کیفواسکولیوزی) ناشی از کمبود آنزیمی بوده و به شکل اتوزوم مغلوب به ارث می‌رسد. بیماران به طور مشخص با اسکولیوز مادرزادی و شکنندگی چشمی مادرزادی تظاهر می‌نمایند.
- نقص در سنتز کلاژن نوع *V* در اثر جهش‌ها در COL5A2 و COL5A1 رخ می‌دهد که به صورت اختلال اتوزومی غالب به ارث می‌رسد (و به EDS کلاسیک منجر می‌شود).

بیماری‌های ناشی از جهش در ژن‌های کدکنندهٔ پروتئین‌های گیرنده‌ای یا کانال‌ها

هیپرکلسترولمی خانوادگی

هیپرکلسترولمی خانوادگی (FH) یک "بیماری گیرنده‌ای" است، که در اکثر (۸۵-۸۰٪) موارد به واسطه جهش‌های حذف عملکرد در ژن کد کنندهٔ گیرندهٔ LDL که در انتقال و متابولیسم کلسترول دخیل است، رخ می‌دهد. در نتیجهٔ اختلالات گیرنده‌ای، کنترل فیدبکی که در حالت عادی تولید کلسترول را تحت کنترل نگه می‌دارد از بین می‌رود. سطوح بالای کلسترول ناشی از این اختلال، باعث آترواسکلروز زودرس و افزایش بیش از حد خطر انفارکتوس میوکارد می‌شود. هیپرکلسترولمی خانوادگی جزء شایع‌ترین اختلالات مندلی است؛ شیوع وضعیت هتروزیگوت در جمعیت کلی، ۱ در ۵۰۰ می‌باشد. شیوع آن در افراد مبتلا به اختلالات قلبی- عروقی ۲۰ برابر بیشتر است.

متابولیسم طبیعی کلسترول. حدود ۷٪ کلسترول بدن در پلاسما با فرم غالب LDL در حال گردش است. همان‌گونه که انتظار می‌رود مقدار کلسترول پلاسما به واسطهٔ سنتز و کاتابولیسم آن تحت تأثیر قرار می‌گیرد و کبد نقش حیاتی در هر دوی این فرآیندها دارد (در ادامه بحث می‌شود). کلسترول می‌تواند از رژیم غذایی یا از سنتز درونزاد به دست آید. تری‌گلیسرید و کلسترول موجود در غذاها به هم می‌پیوندند و در مخاط روده به شکل شیلومیکرون در می‌آیند و از طریق لنفاتیک روده‌ای به داخل خون تخلیه می‌گردند. این شیلومیکرون‌ها



شکل ۵-۴. متابولیسم لیپوپروتئین با دانسیتهٔ پایین (LDL) و نقش کبد در سنتز و پاکسازی آن. لیپولیز VLDL توسط لیپوپروتئین لیپاز در مویرگ‌ها تری‌گلیسرید آزاد می‌کند که سپس در سلول‌های چربی ذخیره شده و به عنوان یک منبع انرژی در عضلات اسکلتی استفاده می‌شود. IDL (لیپوپروتئین با دانسیته متوسط) در خون مانده و توسط کبد برداشته می‌شود.

توسط لیپوپروتئین لیپاز اندوتلیال، در مویرگ‌های عضله و چربی هیدرولیز می‌گردند. بقایای شیلومیکرون که غنی از کلسترول است به کبد تحویل داده می‌شود. قسمتی از کلسترول وارد ذخیرهٔ متابولیک (که توضیح داده شده) می‌شود و قسمتی دیگر به شکل کلسترول آزاد یا اسیدهای صفراوی وارد دستگاه صفراوی می‌گردد.

سنتز درونزاد کلسترول و LDL در کبد آغاز می‌شود (**شکل ۵-۴**). اولین مرحله سنتز، ترشح لیپوپروتئین با دانسیتهٔ بسیار پایین (VLDL) و غنی از تری‌گلیسرید می‌باشد که توسط کبد به داخل خون ترشح می‌شود. در اندوتلیوم مویرگ‌های بافت چربی و عضله، ذره VLDL تحت لیپولیز قرار می‌گیرد و به لیپوپروتئین با دانسیتهٔ متوسط (IDL) تبدیل می‌شود. در مقایسه با VLDL، محتوای تری‌گلیسرید IDL کاهش یافته و غنی از استرهای کلسترول است، امّا IDL در سطح خود آپولیپوپروتئین‌های B-100 و E مرتبط با VLDL را حفظ می‌کند. متابولیسم بعدی IDL در دو مسیر رخ می‌دهد: اغلب ذرات IDL به صورت مستقیم توسط کبد از طریق گیرندهٔ LDL که بعداً شرح داده خواهد شد، برداشته می‌شود؛ سایر ذرات با از دست‌دادن بیشتر تری‌گلیسرید و آپولیپوپروتئین E، به LDL غنی از کلسترول تبدیل می‌شوند. در سلول‌های کبدی، IDL دوباره تبدیل به VLDL می‌گردد.

مسیر گیرندهٔ LDL، دو سوم ذرات LDL حاصله را متابولیزه می‌کند و مابقی به وسیله گیرنده‌ای برای LDL اکسید شده (گیرندهٔ جاروب‌گر[1]) که بعداً شرح داده می‌شود، متابولیزه می‌گردد. گیرندهٔ LDL به آپولیپوپروتئین‌های B-100 و E متصل می‌شود و بنابراین در انتقال LDL و IDL دخالت می‌کند. اگر چه گیرنده‌های LDL به طور گسترده‌ای توزیع شده‌اند، تقریباً ۷۵ درصد آنها روی هپاتوسیت‌ها قرار دارند، بنابراین کبد نقش بسیار مهمی را در متابولیسم LDL دارد. اولین مرحله در انتقال با واسطه گیرنده LDL، شامل اتصال به گیرندهٔ سطح سلول و بعد از آن ورود اندوسیتوزی به داخل سلول، به درون آنچه که گودال‌های پوشیده با کلاترین[2] نامیده می‌شود، است (**شکل ۶-۴**). در داخل سلول، وزیکول‌های اندوسیتوزی به لیزوزوم‌ها متصل و مولکول LDL از گیرنده جدا می‌شود و به سطح سلول باز می‌گردد. بازگردانی گیرندهٔ LDL به طور منفی توسط یک آنزیم تنظیم می‌شود که با نام PCSK9 شناخته می‌شود که گیرندهٔ LDL را تجزیه می‌کند. در لیزوزوم‌ها مولکول LDL توسط آنزیم تجزیه می‌شود و در نهایت باعث رهاشدن کلسترول آزاد به داخل سیتوپلاسم می‌گردد. خروج کلسترول از لیزوزوم‌ها نیازمند عملکرد دو پروتئین است که NPC1 و NPC2 نامیده می‌شوند (در ادامه در مبحث بیماری نیمن پیک نوع C شرح داده شده است). کلسترول نه تنها توسط سلول برای سنتز غشاء استفاده می‌شود بلکه توسط سیستم پیچیده کنترل فیدبک در هوموستاز کلسترول داخل سلولی نیز ایفای نقش می‌کند:

- سنتز کلسترول را با مهار فعالیت آنزیم ۳ - هیدروکسی ۳ - متیل گلوتاریل کوآنزیم A ردوکتاز (HMG-CoA reductase) که آنزیم محدودکننده سرعت در مسیر سنتز است، سرکوب می‌نماید.
- ساخت استرهای کلسترول برای ذخیره کلسترول اضافی را تحریک می‌نماید.

1- Scavenger receptor
2- Clathrin-coated pits

- سنتز گیرنده LDL سطح سلول را تنظیم کاهشی[1] می‌نماید، بنابراین از تجمع اضافی کلسترول درون سلول‌ها جلوگیری می‌نماید.
- کلسترول بیان PCSK9 را تنظیم افزایشی می‌نماید که این خود باعث کاهش بازیابی گیرنده‌های LDL تجزیه شده بر اثر تجزیه گیرنده‌های اندوسیتوز شده می‌شود. این کار باعث ایجاد یک مکانیسم محافظتی اضافه در سلول‌ها در برابر تجمع بیش از حد کلسترول در درون سلول می‌شود.

به نظر می‌رسد انتقال LDL توسط گیرنده جاروبگر که قبلاً به آن اشاره شد، در سلول‌های سیستم فاگوسیتی تک هسته‌ای و احتمالاً در سایر سلول‌ها انجام می‌گیرد. مونوسیت‌ها و ماکروفاژها جهت LDLهایی که از نظر شیمیایی تغییر کرده‌اند (مثلاً استیله یا اکسید شده‌اند) گیرنده‌هایی دارند. مقداری که LDL توسط این مسیر گیرنده‌های جاروبگر کاتابولیزه می‌شود، به طور مستقیم با سطح کلسترول پلاسما ارتباط دارد.

پاتوژنز. **در هیپرکلسترولمی خانوادگی، جهش در پروتئین گیرندهٔ LDL، باعث اختلال در بیان سطحی و اندوسیتوز گیرنده‌های LDL شده و به تجمع کلسترول LDL در پلاسما منجر می‌گردد.** علاوه بر آن، فقدان گیرندهٔ LDL روی سلول‌های کبدی، انتقال IDL به داخل کبد را مختل می‌کند و به این صورت نسبت بیشتری از IDL پلاسما به LDL تبدیل می‌شود. بنابراین، بیماران دچار هیپرکلسترولمی خانوادگی دچار سطوح بیش از حد بالای کلسترول سرمی ناشی از اثر توامان کاهش کاتابولیسم و افزایش بیوسنتز آن می‌شوند **(شکل ۵-۴ را ببینید)**. این وضعیت منجر به افزایش قابل توجه برداشت کلسترول به داخل مونوسیت- ماکروفاژها و دیواره‌های عروقی، از طریق گیرنده جاروبگر می‌شود. این حالت دلیلی برای ظهور گزانتوم‌های پوستی و آترواسکلروز زودرس است. همان‌طور که گفته شد، جهش در گیرندهٔ LDL عامل ۸۵-۸۰٪ از موارد هایپرکلسترولمی فامیلیال است. با شیوع کمتر FH ممکن است در اثر جهش در ۲ ژن دیگر درگیر در پاکسازی LDL پلاسما رخ دهد. این جهش‌ها شامل (۱) جهش فقدان عملکرد B-100 (ApoB)، لیگاند گیرنده LDL (در ۱۰-۵ درصد موارد) و (۲) جهش افزایش عملکرد در آنزیم PCSK9 (در ۲-۱٪ موارد) می‌باشد. این آنزیم به صورت طبیعی سطح گیرندهٔ LDL در سطح هپاتوسیت‌ها را با کاهش بازیابی این گیرنده کاهش می‌دهد و باعث تجزیهٔ آن در لیزوزوم‌ها می‌شود. در کنار جهش در گیرندهٔ LDL، این جهش‌های ذکر شده پاکسازی کبدی LDL را مختل می‌کنند و از نظر بالینی بیماری مشابهی را ایجاد می‌کنند. بیش از ۲۰۰۰ جهش درگیر کنندهٔ ژن گیرندهٔ LDL شناسایی شده است. یکی از شایع‌ترین جهش‌ها منجر به تولید پروتئین گیرندهٔ LDL می‌شود که دارای نقص تاخوردگی است و این امر مانع بیان آن در سطح سلول می‌شود.

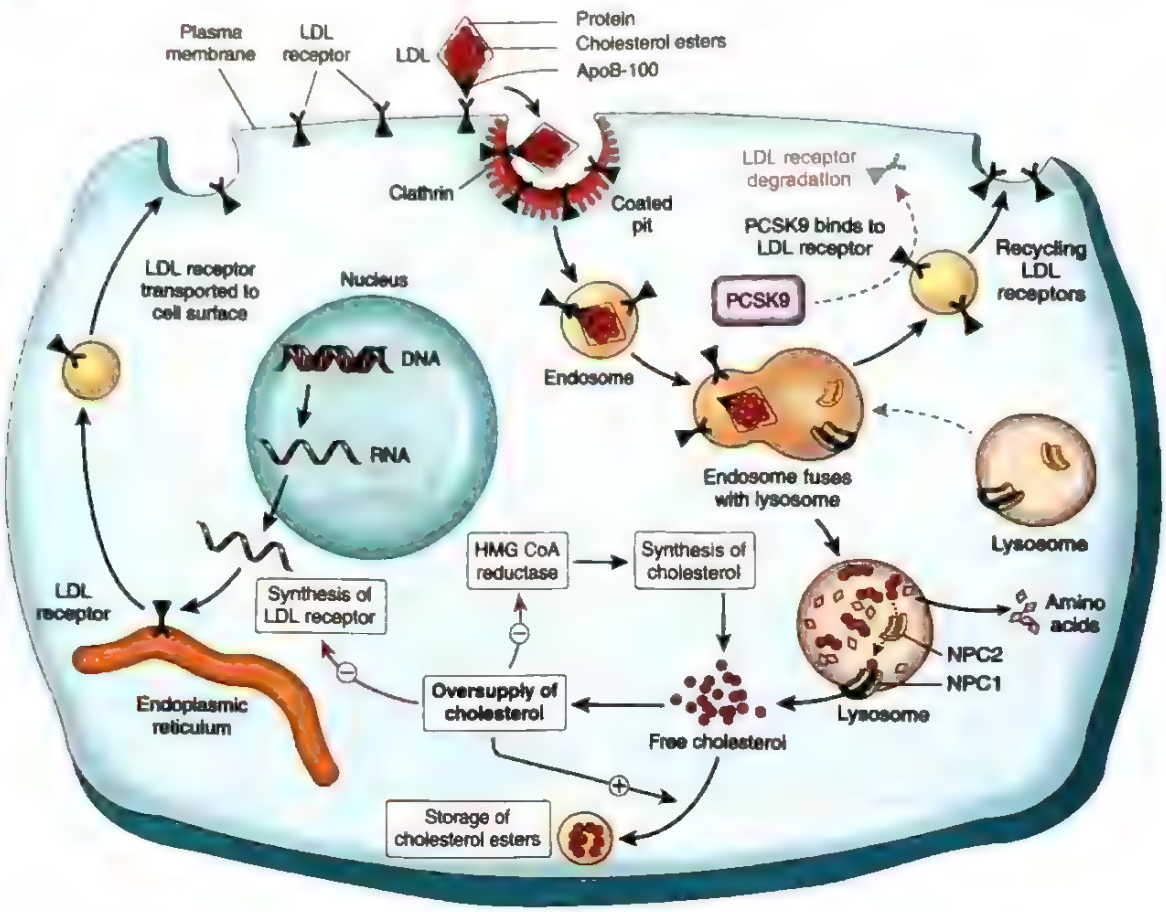
ویژگی‌های بالینی. هیپرکلسترولمی فامیلی یک بیماری اتوزوم غالب است. افراد هتروزیگوت دو تا سه برابر افزایش در سطح کلسترول پلاسما دارند، در حالی که هموزیگوت‌ها ممکن است افزایش پنج برابری داشته باشند. گر چه، سطح کلسترول آنها از هنگام تولد افزایش یافته است، هتروزیگوت‌ها تا زمان بزرگسالی بی‌علامت باقی می‌مانند، آنها در بزرگسالی دچار رسوبات کلسترول (گزانتوم‌ها) در طول غلاف‌های تاندونی و آترواسکلروز زودرس که باعث ایجاد بیماری عروق کرونر می‌شود، می‌گردند. افراد هموزیگوت درگیری بسیار شدیدتری دارند، در دوران کودکی گزانتوم‌های پوستی دارند و اغلب در سن کمتر از ۲۰ سالگی در اثر انفارکتوس میوکارد می‌میرند.

کشف نقش حیاتی گیرنده‌های LDL در هومئوستاز کلسترول، منجر به طراحی معقولانهٔ داروهای خانواده استاتین[2] شد که امروزه به طور وسیعی برای پایین آوردن سطح کلسترول پلاسما استفاده می‌شوند. آنها فعالیت HMG-CoA ردوکتاز را مهار کرده و بنابراین باعث پیشبرد سنتز بیشتر گیرنده‌های LDL می‌شوند **(شکل ۶-۴)**. به هر حال، تنظیم افزایشی[3] گیرنده‌های LDL با افزایش جبرانی در سطوح PCSK9 همراه است که اثرات استاتین‌ها را کاهش می‌دهد. بنابراین، آنتی‌بادی‌هایی تولید شده‌اند که عملکرد آنزیمی PCSK9 را آنتاگونیزه می‌نمایند و همچنین SiRNAهایی که رونویسی ژن PCSK9 را مهار می‌کنند، برای درمان بیماران مبتلا به هایپرکلسترولمی مقاوم ساخته شده‌اند.

فیبروز کیستیک

فیبروز کیستیک (CF) یک اختلال ارثی در انتقال یونی اپی‌تلیال است که ترشح مایع در غدد برون‌ریز و پوشش اپی‌تلیال مجاری تنفسی، گوارشی (GI) و تولید مثلی را تحت

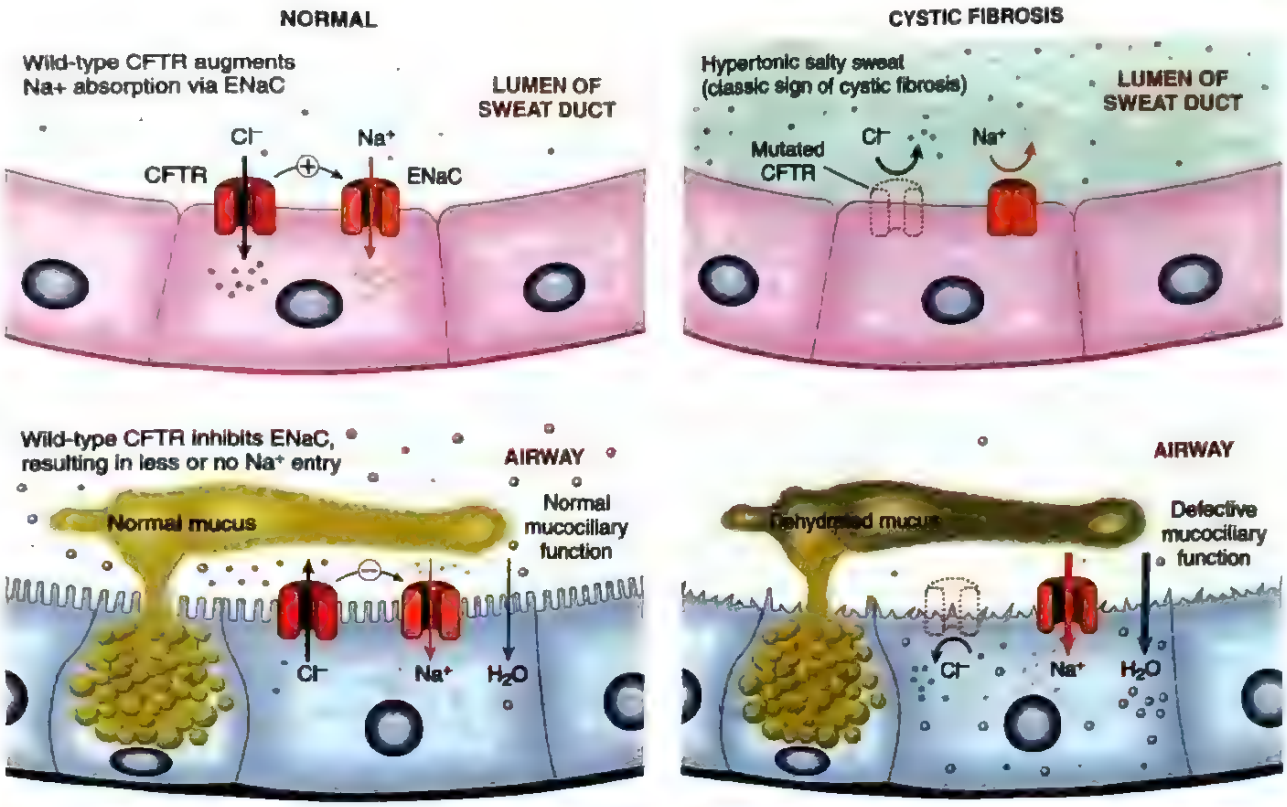
1- Downregulation
2- Statin
3- Upregulation



شکل ۶-۴. مسیر گیرنده LDL و تنظیم متابولیسم کلسترول. سه عملکرد تنظیمی کلسترول داخل سلولی آزاد عبارتند از: ۱) سرکوب سنتز کلسترول با مهار HMG-CoA ردوکتاز، ۲) تحریک ذخیره کلسترول اضافی به صورت استر و ۳) مهار سنتز گیرنده‌های LDL. PCSK9 باعث تخریب داخل سلولی گیرنده‌های LDL در سلول‌های کبدی شده، سطح گیرنده‌های LDL را در غشای سلولی کاهش می‌دهد. NPC1 و NPC2 برای خروج کلسترول از لیزوزوم‌ها به سیتوپلاسم مورد نیاز هستند. HMG-CoA ردوکتاز، ۳- هیدروکسی، ۳- متیل گلوتاریل کوآنزیم A ردوکتاز؛ LDL، لیپوپروتئین با دانسیته پایین؛ PCSK9، پیش‌پروتئین مبدل subtilisin/kexin نوع ۹. NPC1: پروتئین تایپ C1 نیمن پیک، NPC2: پروتئین تایپ C2 نیمن پیک.

تأثیر قرار می‌دهد. نقایص انتقال یونی، به ترشحات موکوسی که به طور غیرطبیعی چسبناک هستند و راه‌های هوایی و مجاری لوزالمعده‌ای را مسدود می‌کنند، منجر می‌شود که به نوبه خود مسؤول بروز دو تا از مهم‌ترین تظاهرات بالینی بیماری هستند: ۱) عفونت‌های عودکننده و مزمن ریوی و ۲) نارسایی لوزالمعده. علاوه بر این، اگر چه غدد برون‌ریز عرق از نظر ساختمانی طبیعی هستند (و در سراسر سیر این بیماری این طور باقی می‌مانند)، امّا وجود سطح بالایی از کلرید سدیم در عرق، اختلال بیوشیمیایی ثابت و شاخص در *CF* است. همزمان، باید به خاطر داشت که CF می‌تواند با یک سری گیج‌کننده و متغیر از یافته‌های بالینی تظاهر نماید. این تغییرات در فنوتیپ، از جهش‌های متنوع در ژن *CFTR*، ژن کد کنندهٔ تنظیم کنندهٔ هدایت عرض غشایی CF و تأثیر ژن‌های تعدیل کننده بیماری ناشی می‌شود.

فیبروز کیستیک با میزان بروز ۱ مورد در هر ۲۵۰۰ تولد زنده در ایالات متحده، فراوان‌ترین بیماری ژنتیکی محدود کنندهٔ زندگی است که جمعیت نژاد اروپایی را مبتلا می‌کند. فراوانی ناقلین در ایالات متحده در بین نژاد اروپایی ۱ در ۲۰ است اما در بین افراد با منشأ نژادهای دیگر، به طور برجسته‌ای کمتر است. CF توارث اتوزومی مغلوب ساده دارد، هر چند حتی ناقلین هتروزیگوت نسبت به جمعیت عادی به میزان بالاتری به بیماری ریوی و لوزالمعده‌ای مستعد هستند.



شکل ۷-۴. *(بالا)* در فیبروز کیستیک (CF)، نقص کانال‌های کلری در مجرای عرق باعث افزایش غلظت کلر و سدیم در عرق می‌گردد. در مجاری هوایی *(پایین)* بیماران مبتلا به CF، ترشح کلر کاهش یافته و بازجذب سدیم و آب افزایش می‌یابد و این امر منجر به دهیدراتاسیون لایهٔ موکوس پوشانندهٔ سلول‌های اپی‌تلیال، نقص عملکرد مخاطی مژکی، و ایجاد توپی‌های موکوسی در مجاری هوایی می‌گردد. *CFTR*، تنظیم‌کننده انتقال عرض غشایی فیبروز کیستیک؛ *ENaC*، کانال‌های سدیم اپی‌تلیال.

پاتوژنز. **نقص اولیه در CF، کاهش تولید یا عملکرد غیرطبیعی CFTR[1] یک پروتئین کانال کلری و بیکربناتی اپی‌تلیال است.** جهش‌های مختل کنندهٔ *CFTR* باعث می‌شود که غشاهای اپی‌تلیومی در برابر یون‌های کلرید نسبتاً نفوذناپذیر شوند **(شکل ۷-۴)**. با این حال، اثر این نقص بر عملکرد انتقالی، برای هر بافت اختصاصی است.

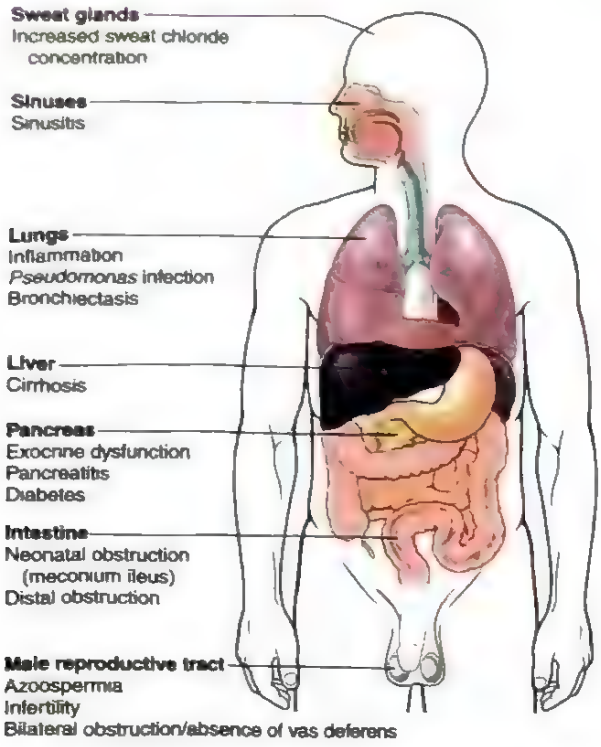
- عملکرد عمدهٔ پروتئین CFTR در مجاری غدد عرق، بازجذب یون‌های کلرید مجرایی و افزایش بازجذب سدیم از طریق کانال سدیم اپی‌تلیالی (ENaC) است. بنابراین، در مجاری عرق، فقدان عملکرد CFTR منجر به کاهش بازجذب کلرید سدیم و تولید عرق هیپرتون («نمکی») می‌گردد (قسمت بالای شکل ۷-۴).
- برخلاف غدد عرق، CFTR در مجاری تنفسی و روده‌ای، یکی از مهم‌ترین راههای ترشح فعال کلرید به داخل مجرا می‌باشد. در این محل‌ها، جهش‌های CFTR منجر به فقدان یا کاهش ترشح کلرید به داخل مجرا می‌گردد (قسمت پایین شکل ۷-۴). بر اثر فقدان مهار فعالیت ENaC، جذب فعال سدیم مجرا از طریق ENaCها نیز افزایش می‌یابد و هر دو تغییر یونی ایجاد شده، بازجذب غیرفعال آب از مجرا را افزایش داده، محتوای آب لایهٔ مایع سطحی پوشانندهٔ سلول‌های مخاطی را کاهش می‌دهد. بنابراین، برخلاف مجاری عرق، هیچ تفاوتی در غلظت نمک لایهٔ مایع سطحی پوشانندهٔ سلول‌های مخاطی تنفسی و روده‌ای در افراد طبیعی و افراد مبتلا به CF وجود ندارد. در عوض، به نظر می‌رسد عوارض تنفسی و روده‌ای در CF ناشی از دهیدراتاسیون لایه مایع سطحی باشد. در ریه‌ها، این دهیدراتاسیون منجر به اختلال عملکرد مخاطی مژکی و تجمع ترشحات چسبناک و غلیظ می‌گردد که باعث انسداد مجاری هوایی شده و فرد را مستعد عفونت‌های

1- Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator

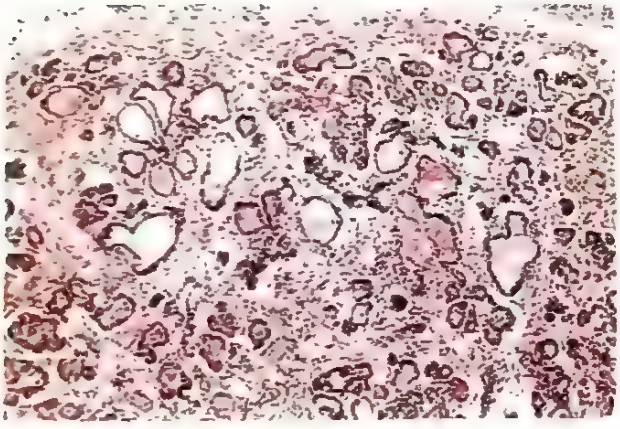
عودکنندهٔ ریوی می‌کند. ترشحات چسبنده هم‌چنین ممکن است مجاری پانکراس و وازدفران را مسدود کند و به ترتیب منجر به نارسایی پانکراس و نازایی مردان شود.

- علاوه بر کلرید، CFTR انتقال یون‌های بی‌کربنات را در سلول‌های پوششی اگزوکرین پانکراس نیز تنظیم می‌نماید و عملکرد معیوب CFTR منجر به کاهش ترشح بی‌کربنات و اسیدی‌شدن ترشحات پانکراس می‌شود. در نتیجه رسوب موسین و کاهش فعالیت آنزیم‌های گوارشی مثل تریپسین که بهترین عملکرد را در شرایط قلیایی دارند رخ می‌دهد و هر دو مورد باعث تشدید نارسایی پانکراس می‌شود.

از زمان کلون‌شدن ژن CFTR در ۱۹۸۹، بیش از ۲۰۰۰ جهش مسبب بیماری، شناسایی شده است. آنها می‌توانند براساس سیر بالینی CF یا طبیعت نقص زمینه‌ای طبقه‌بندی شوند. از نظر مکانیکی، آنها ممکن است به کاهش انتقال CFTR به سطح سلول یا با اختلال عملکرد CFTR منجر شوند. همچنین می‌توان این جهش‌ها در CFTR را براساس فنوتیپ بالینی به انواع "شدید" یا "خفیف" طبقه‌بندی کرد. جهش‌های "شدید" با فقدان کامل عملکرد پروتئین CFTR همراه می‌باشند، در حالی که محصول جهش‌های "خفیف"، هم چنان مقداری فعالیت دارد. شایع‌ترین جهش ژن CFTR حذف سه نوکلئوتید کدکنندهٔ فنیل آلانین در جایگاه آمینواسید ۵۰۸ *(ΔF508)* می‌باشد که باعث بد تاخوردن و تخریب CFTR در سلول می‌گردد. مقدار کمی از پروتئین جهش یافتهٔ ΔF508 که به سطح سلول می‌رسد فاقد عملکرد است. در سراسر جهان، جهش *ΔF508* در تقریباً ۷۰٪ بیماران مبتلا به CF یافت شده است. اگر چه CF همچنان یکی از شناخته شده‌ترین مثال‌های اصل "یک ژن، یک بیماری" می‌باشد ولی شواهد روزافزونی وجود دارد که ژن‌های دیگری، فراوانی و شدت تظاهرات خاص هر عضو را تعدیل می‌نمایند. دو مورد از این ژن‌های تعدیل‌گر، شامل لکتین ۲ متصل شده به مانوز[1] (MBL2) و فاکتور رشد تغییر شکل دهنده β_1 (TGF-β_1) می‌باشد. فرض بر این است که پلی‌مورفیسم در این ژن‌ها، توانایی ریه‌ها در تحمل عفونت‌های ناشی از میکروب‌های بیماریزا را تحت تأثیر قرار می‌دهد (ادامه بحث را ببینید) و بنابراین مسیر طبیعی CF را تغییر می‌دهد.



شکل ۸-۴. بافت‌هایی که در بیماران مبتلا به CF درگیر می‌شوند.



شکل ۹-۴. تغییرات خفیف تا متوسط CF در پانکراس. مجاری گشادشده و با موسین اثوزینوفیلی مسدود شده‌اند. غدد پارانشیمی آتروفی شده و با بافت فیبروز جایگزین شده‌اند.

ریخت‌شناسی

بیماران CF می‌توانند با تظاهرات بسیاری آشکار شود (شکل ۸-۴). اختلالات پانکراسی در تقریباً ۸۵ تا ۹۰ درصد بیماران وجود دارد. در موارد خفیف‌تر، ممکن است فقط تجمع موکوس در مجاری کوچک، با مختصری اتساع غدد اگزوکرین

1- Mannose-binding lectin 2

وجود داشته باشد. در موارد پیشرفته‌تر که معمولاً در بچه‌های بزرگ‌تر یا نوجوانان دیده می‌شود، مجاری کاملاً مسدود شده‌اند که این حالت باعث آتروفی غدد برون‌ریز و فیبروز پیشرونده می‌گردد (شکل ۹-۴). فقدان کامل ترشحات برون‌ریز پانکراس، جذب چربی را مختل نموده و ممکن است به کمبود ویتامین A منجر شود. این حالت ممکن است در متاپلازی سنگفرشی اپی‌تلیوم پوشانندهٔ مجاری پانکراس دخیل باشد، که ممکن است آسیب ایجاد شده بر اثر ترشحات موکوسی سفت شده را تشدید نماید. توپی‌های موکوسی چسبناک و غلیظ ممکن است در رودهٔ باریک شیرخواران مبتلا نیز یافت شود که گاهی اوقات منجر به انسداد روده می‌گردند که ایلئوس مکونیوم نامیده می‌شود.

تغییرات ریوی جدی‌ترین عارضهٔ این بیماری است (شکل ۱۰-۴). این تغییرات به علت انسداد مسیرهای هوایی به وسیله ترشحات موکوسی چسبناک غدد زیرمخاطی و عفونت‌های سوار شده می‌باشد. برونشیول‌ها اغلب به علت موکوس غلیظ، متسع شده و با هیپرپلازی و هیپرتروفی واضح سلول‌های مترشحهٔ موکوس همراه می‌باشد. عفونت‌های سوار شونده، منجر به برونشیت مزمن شدید و برونشکتازی می‌گردد. ایجاد آبسه ریوی متداول است. سه ارگانیسم شایع مسؤول عفونت‌های ریوی استافیلوکوک اورئوس (شامل گونه‌های مقاوم به متی‌سیلین) و پسودومونا آئروژینوزا و مایکوباکتریوم‌های غیرسلی می‌باشند. حتی بدتر از این‌ها، افزایش بروز عفونت با یک پسودومونای دیگر به نام بورخولدریا سپاسی[1] می‌باشد. در ابتدا تصور می‌شد این باکتری یک گونه باشد ولی امروزه مشخص شده که متشکل از گونه‌های متعدد مجزا می‌باشد که در مجموع به آنها کمپلکس بورخولدریا سپاسی گفته می‌شود. این باکتری فرصت‌طلب مخصوصاً بسیار مقاوم بوده و عفونت با آن منجر به بیماری برق‌آسا می‌گردد ("سندرم سپاسی" cepacia). درگیری کبدی از همان الگوی اصلی پیروی می‌کند. کانالیکول‌های صفراوی با مواد موسینی مسدود شده و با تکثیر مجاری کوچک و التهاب پورت همراه است. استئاتوز کبدی («کبد چرب»)، یک یافته شایع در بیوپسی‌های کبد است. به مرور، سیروز ایجاد می‌شود و منجر به نئولاریتی منتشر کبدی می‌گردد. چنین درگیری شدید کبدی، فقط در کمتر از ۱۰ درصد بیماران دیده می‌شود.

شکل ۱۰-۴. ریه‌های بیماری که به علت CF فوت شده است. توپی‌های موکوسی فراوان و اتساع درخت تراکئوبرونشیال دیده می‌شود. پارانشیم ریه هم به علت ترکیب ترشحات و هم پنومونی، متراکم می‌شود؛ رنگ سبز به علت *عفونت پسودومونا* می‌باشد.

آزواسپرمی و ناباروری در ۹۵ درصد مردان مبتلایی که تا بزرگسالی زنده می‌مانند، دیده می‌شود. CF اغلب باعث آتروفی وازدفران در طول تکامل رویان می‌شود که منجر به فقدان دوطرفه وازدفران می‌گردد. در بعضی مردان، این امر می‌تواند تنها تظاهر مطرح‌کنندهٔ یک جهش *CFTR* زمینه‌ای باشد.

سیر بالینی. فقط در تعداد کمی از بیماری‌های دوران کودکی، تظاهرات بالینی به اندازهٔ CF متنوع هستند (جدول ۸-۴). تقریباً ۵ تا ۱۰ درصد از موارد، در زمان تولد یا زمان کوتاهی بعد از آن و به خاطر ایلئوس مکونیوم از نظر بالینی مورد توجه قرار می‌گیرند. نارسایی بخش برون‌ریز پانکراس در اکثر (۸۵ تا ۹۰ درصد) بیماران مبتلا به CF دیده می‌شود و با جهش "شدید" *CFTR* در هر دو آلل (به عنوان مثال، *ΔF508/ΔF508*) همراه است. در مقابل، ۱۰ تا ۱۵ درصد بیماران که یک جهش "شدید" و یک جهش "خفیف" *CFTR* یا دو جهش "خفیف" *CFTR* دارند، عملکرد کافی‌بخش برون‌ریز پانکراس را داشته و در نتیجه

1- Burkholderia cepacia

احتیاج به جایگزینی آنزیمی ندارند (فنوتیپ پانکراس کارا[1]). نارسایی پانکراس با سوءجذب پروتئین و چربی و افزایش دفع پروتئین و چربی در مدفوع همراه است. تظاهرات سوءجذب (مانند مدفوع حجیم و بدبو، اتساع شکم و وزن‌گیری کم) طی سال اوّل زندگی بروز می‌کند. اختلال در جذب چربی می‌تواند باعث بروز تظاهرات کمبود ویتامین‌های محلول در چربی و در نتیجه باعث بروز تظاهرات کمبود ویتامین A، D یا K شود. سوءتغذیه پروتئین ممکن است به اندازه کافی شدید باشد که هیپوپروتئینمی و ادم منتشر ایجاد نماید. اسهال پایدار ممکن است منجر به پرولاپس رکتوم در حدود ۱۰ درصد کودکان مبتلا به CF گردد. فنوتیپ پانکراسی کارا معمولاً با سایر عوارض گوارشی همراه نمی‌باشد و در کل، این افراد رشد و تکامل عالی خواهند داشت. در مقایسه با نارسایی برون‌ریز، نارسایی درون‌ریز پانکراس (مثل دیابت) در CF ناشایع است و در مراحل نهایی سیر بیماری، رخ می‌دهد.

در ایالات متحده در بیمارانی که تحت مراقبت و پیگیری پس از تشخیص سیستیک فیبروزیس قرار می‌گیرند، عوارض قلبی ریوی مانند سرفه مزمن، عفونت ریوی مداوم، بیماری انسدادی ریه و قلب ریوی[2] شایع‌ترین علل مرگ (حدود ۸۰ درصد مرگ‌ها) در بیمارانی که توسط بیشتر مراکز CF در ایالات متحده پیگیری می‌شوند، می‌باشد. تا سن ۱۸ سالگی، ۸۰ درصد بیماران CF شدید، مبتلا به پسودومونا آئروژینوزا و زیرگروهی از آنها دچار بورخولدریا سپاسی می‌باشند. متأسفانه با استفادهٔ بی‌رویه از پروفیلاکسی‌های آنتی‌بیوتیکی، فعالیت مجدد گونه‌های مقاوم پسودومونا در بسیاری از بیماران ایجاد شده است. بیماری کبدی قابل توجه در اواخر سیر طبیعی CF و در افرادی که از قبل بیماری ریوی و پانکراسی داشته‌اند، رخ می‌دهد. با افزایش امید به زندگی، بیماری کبدی (بعد از عوارض قلبی ریوی و عوارض مرتبط با پیوند)، در حال حاضر سومین علت شایع مرگ در CF می‌باشد.

طیف بیماری‌های فیبروز کیستیک نسبت به بیماری چند سیستمی «کلاسیک» که جلوتر توضیح داده شد وسیع‌تر است. به عنوان مثال برخی بیماران که از حملات راجعه درد شکم و پانکراتیت از کودکی رنج می‌برند و در گذشته به عنوان پانکراتیت مزمن «ایدیوپاتیک» طبقه‌بندی می‌شدند، در حال حاضر مشخص شده که واریانت‌های CFTR دو آللی را دربر دارند که از آنهایی که در CF «کلاسیک» دیده می‌شود متفاوت است. در حالی که ناقلین CF در ابتدا تصور می‌شد که بدون علامت‌اند، مطالعات مطرح می‌کند که آنها در تمام مدت عمر خطر افزایش یافته‌ای جهت بیماری مزمن ریوی (به ویژه برونشکتازی) و پولیپ‌های راجعه سینونازال دارند. در بیشتر موارد، تشخیص CF برپایه غلظت دائماً بالای الکترولیت‌های عرق (اغلب مادر به علت این که شیرخوار مزهٔ شور دارد، بیماری را تشخیص می‌دهد)، یافته‌های بالینی مشخصه آن (بیماری سینوسی ریوی و تظاهرات گوارشی) یا یک سابقه خانوادگی می‌باشد. البته "استاندارد طلایی" برای تشخیص CF، تعیین توالی ژن *CFTR* می‌باشد.

پیشرفت‌های عمده‌ای در مدیریت عوارض حاد و مزمن CF وجود داشته است که شامل درمان‌های ضد میکروبی قوی‌تر، جایگزین کردن آنزیم‌های پانکراسی و پیوند ریوی دوطرفه می‌باشد. به طور کلی با بهبود مدیریت CF، متوسط امید به زندگی تا نزدیک به ۴۰ سال گسترش یافته است و از یک بیماری کشنده کودکی به آرامی به یک بیماری مزمن بالغین، در حال تغییر است. امروزه داروهای درمانی موجود موجب بهبود تاشدن (folding)، بیان غشایی و عملکرد مولکول‌های CFTR جهش یافته شده‌اند. البته بسیار زود است که اثر این درمان‌های مولکولی در حال ظهور را روی پیش‌آگهی و بقا تعیین کرد.

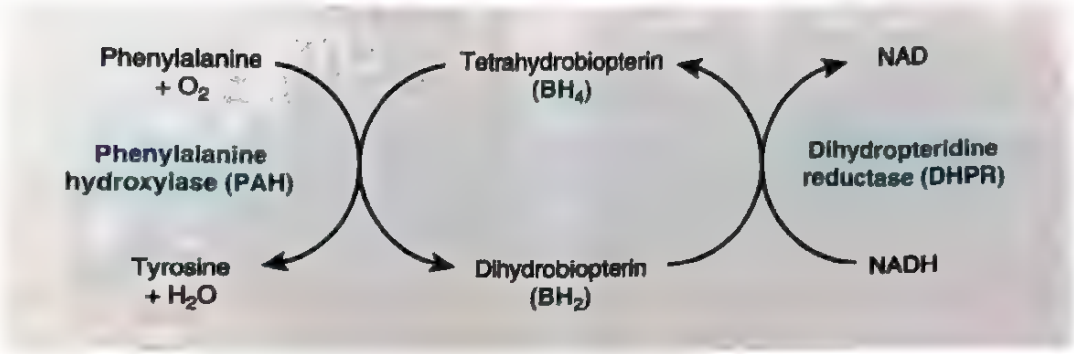
بیماری‌های ناشی از جهش در ژن‌های کدکنندهٔ آنزیم‌ها

فنیل‌کتونوری (PKU)

PKU از جهش‌هایی ناشی می‌شود که باعث کمبود شدید آنزیم فنیل‌آلانین هیدروکسیلاز (PAH) و هایپرفنیل‌آلانینمیا می‌شوند. این بیماری ۱ مورد از هر ۱۰,۰۰۰ نوزاد زنده متولد شدهٔ نژاد اروپایی را درگیر می‌کند و چندین شکل از آن وجود دارد. شایع‌ترین شکل آن، فنیل کتونوری کلاسیک است که بروز آن در جوامع اروپایی شایع‌تر است و در افراد سایر مناطق جغرافیایی کمتر شایع است.

افراد هموزیگوت برای این اختلال اتوزومی مغلوب، به طور کلاسیک دچار فقدان شدید PAH هستند که باعث هیپرفنیل‌آلانینمی و PKU می‌شود. نوزادان مبتلا در زمان تولد طبیعی هستند امّا در طی چند هفته، سطح فنیل آلانین پلاسما بالا می‌رود که تکامل مغزی را مختل می‌کند. معمولاً تا زمان ۶ماهگی، عقب‌ماندگی ذهنی شدید کاملاً مشهود می‌شود؛ غالب این افراد ضریب هوشی (IQ) کمتر از ۶۰ دارند. تقریباً یک سوم این کودکان، هرگز قادر به راه‌رفتن نیستند و دو سوم قادر به

1- Pancreas-sufficient phenotype
2- Cor pulmonale



شکل ۱۱-۴. سیستم فنیل آلانین هیدروکسیلاز. NADH، نیکوتین آمید آدنین دی‌نوکلئوتید (شکل احیا شده).

صحبت‌کردن نمی‌باشند. تشنج‌ها، سایر اختلالات عصبی، کاهش پیگمانتاسیون پوست و مو و اگزما، اغلب همراه با عقب‌ماندگی ذهنی در کودکان درمان نشده دیده می‌شوند. با محدودکردن مصرف فنیل آلانین در اوایل زندگی، می‌توان از هیپرفنیل آلانینمی و عقب‌ماندگی ذهنی ناشی از آن جلوگیری کرد. بنابراین، چندین آزمایش غربالگری به صورت روتین، برای تشخیص PKU بلافاصله بعد از تولد، انجام می‌شود. رژیم درمانی برای کل زندگی توصیه می‌شود.

بیماران زن مبتلا به PKU که در اوایل زندگی با رعایت رژیم غذایی درمان شده‌اند ولی در بزرگسالی رژیم درمانی را قطع کرده‌اند و به سن باروری رسیده‌اند، از نظر ظاهری سالم هستند ولی بیشتر آنها هیپرفنیل‌آلانینمی واضح دارند. بین ۷۵ تا ۹۰٪ کودکانی که از چنین زنانی متولد می‌شوند، حتی اگر هتروزیگوت باشند، دچار عقب‌ماندگی ذهنی و میکروسفالی هستند و ۱۵٪ بیماری قلبی مادرزادی دارند. این سندرم، *PKU* مادری[1] نام دارد و ناشی از اثرات تراتوژن فنیل‌آلانین یا متابولیت‌های آن است که از جفت عبور می‌کنند و روی تکامل اندام‌های خاص جنین اثر می‌گذارند.

پاتوژنز. **اختلال بیوشیمیایی در PKU، ناتوانی در تبدیل فنیل‌آلانین به تیروزین است.** در کودکان دارای فعالیت PAH طبیعی، کمتر از ۵۰ درصد مصرف غذایی فنیل‌آلانین، برای ساختن پروتئین ضروری است. بقیه، توسط سیستم فنیل‌آلانین هیدروکسیلاز به تیروزین تبدیل می‌گردد (**شکل ۱۱-۴**). وقتی که به خاطر فقدان آنزیم PAH متابولیسم فنیل آلانین متوقف می‌شود، مسیرهای فرعی به کار می‌افتند و چندین ماده واسطه‌ای تولید می‌کنند که در مقادیر زیاد در ادرار و عرق دفع می‌گردند. این مواد بوی شدید کپک یا موش در نوزادان مبتلا ایجاد می‌کنند. عقیده بر این است که فنیل‌آلانین اضافی یا متابولیت‌های آن در ایجاد صدمه مغزی در PKU مؤثر هستند. فقدان همزمان تیروزین (**شکل ۱۱-۴**) که پیش‌ساز ملانین است، مسؤول ایجاد رنگ روشن مو و پوست است.

در سطح مولکولی، تقریباً ۱۰۰۰ آلل جهش یافته ژن *PAH* شناخته شده است که تنها برخی از آنها باعث کمبود شدید این آنزیم می‌گردند. نوزادان مبتلا به جهش‌هایی که باعث کمبود شدید فعالیت PAH می‌شوند، نشانه‌های کلاسیک PKU را نشان می‌دهند، در حالی که آنهایی که مقداری فعالیت باقی مانده PAH دارند بیماری خفیف‌تری را نشان می‌دهند یا بدون علامتند، وضعیتی که به عنوان **هیپرفنیل آلانینمی خوش‌خیم**[2] نامیده می‌شود. به علت تعداد فراوان آلل‌های ژن *PAH* که باعث ایجاد بیماری می‌گردند، تشخیص مولکولی دشوار می‌باشد و اندازه‌گیری سطوح سرمی فنیل‌آلانین برای تمایز هیپرفنیل‌آلانینمی خوش‌خیم از PKU بکار می‌رود؛ سطوح فنیل‌آلانین در PKU، به صورت مشخص ۵ برابر یا بیشتر، بالاتر از حالت نرمال می‌باشد. بعد از قطعی‌شدن تشخیص بیوشیمیایی، می‌توان جهش اختصاصی ایجادکنندهٔ PKU را تعیین کرد. با داشتن این اطلاعات، می‌توان بررسی ناقلین در افراد خانواده‌های در معرض خطر را انجام داد. امروزه، درمان جایگزینی آنزیم به عنوان روشی برای کاهش سطوح فنیل‌آلانین در گردش، در بیماران مبتلا به PKU کلاسیک به کار رفته است. آنزیم جایگزین، که به عنوان فنیل‌آلانین آمونیا لیاز[3] (یا PAL) شناخته می‌شود، فنیل‌آلانین اضافی را به آمونیاک و سایر

1- Maternal PKU
2- Benign hyperphenilalaninemia
3- Phenylalanine ammonia lyase (PAL)

متابولیت‌های غیرسمی تبدیل می‌کند و بنابراین اثرات سمی فنیل‌آلانین را کاهش می‌دهد.

گالاکتوزمی

گالاکتوزمی یک اختلال اتوزومی مغلوب در متابولیسم گالاکتوز است که از یک جهش در ژن کد کنندهٔ آنزیم گالاکتوز- ۱- فسفات یوریدیل ترانسفراز (GALT) ناشی می‌شود. این بیماری ۱ مورد از هر ۵۳,۰۰۰ تولد زنده در ایالات متحده را درگیر می‌کند. به طور طبیعی، لاکتاز، لاکتوز را که کربوهیدرات اصلی شیر پستانداران است، در میکروویلی‌های روده به گلوکز و گالاکتوز تبدیل می‌کند. سپس گالاکتوز در طی چند مرحله به گلوکز تبدیل می‌شود. در یکی از این مراحل، آنزیم GALT ضروری است. در اثر فقدان این ترانسفراز، گالاکتوز ۱ - فسفات و سایر متابولیت‌ها، شامل گالاکتیتول، در بافت‌های بسیاری شامل کبد، طحال، عدسی چشم، کلیه و قشر مغز و گلبول‌های قرمز تجمع می‌یابند.

کبد، چشم‌ها و مغز دچار صدمه شدید می‌شوند. هپاتومگالی با شروع زودرس، اغلب ناشی از تغییرات چربی است، امّا گاهی اسکار گسترده‌ای که به مقدار زیادی شبیه به سیروز الکلی است ممکن است به طور ناگهانی رخ بدهد (فصل ۱۴). کدورت عدسی (کاتاراکت) ایجاد می‌شود، زیرا عدسی آب را جذب کرده و با تجمع گالاکتیول (که توسط مسیرهای متابولیک جایگزین تولید می‌شود) تورم می‌یابد و در نتیجه تونوسیته عدسی افزایش می‌یابد. تغییرات غیر اختصاصی در سیستم عصبی مرکزی (CNS) رخ می‌دهد که شامل از بین‌رفتن سلول‌های عصبی، گلیوز و ادم است. هنوز درک واضحی از مکانیسم آسیب به مغز وجود ندارد، اگرچه سطوح افزایش یافته گالاکتیتول در بافت‌های عصبی مطرح کننده آن است که این عامل ممکن است در آسیب دخیل باشد.

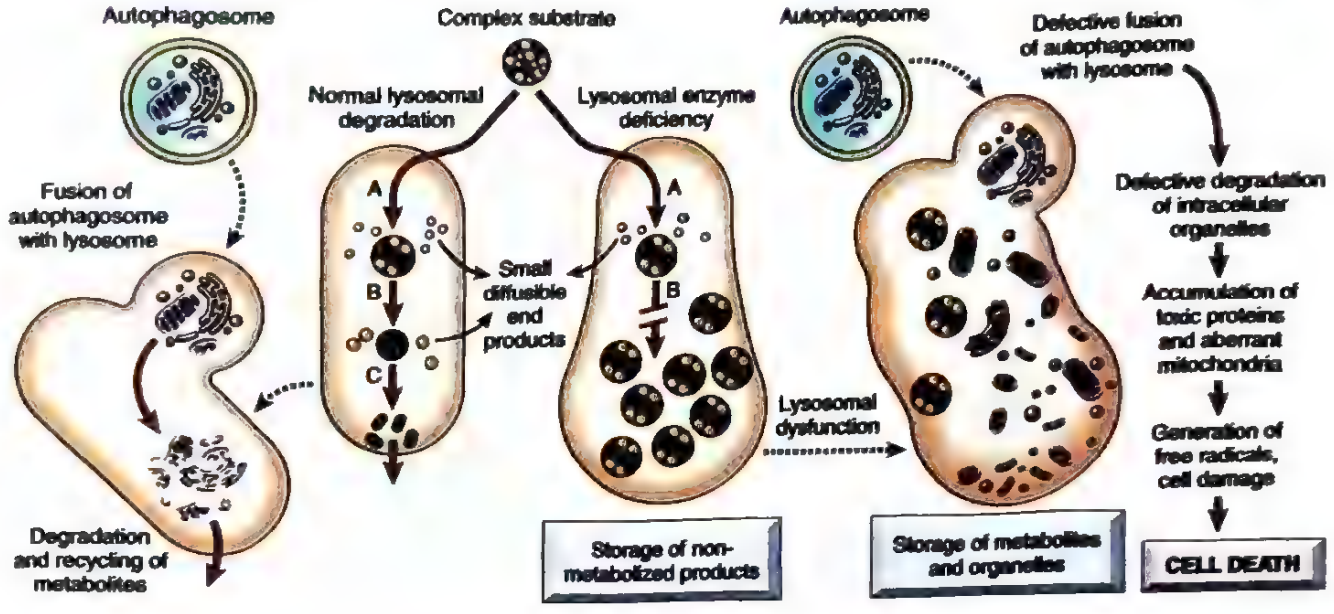
این نوزادان تقریباً از زمان تولد دچار نارسایی رشد هستند. استفراغ و اسهال بعد از چند روز مصرف شیر ظاهر می‌شود. یرقان و هپاتومگالی معمولاً در هفته اول زندگی واضح می‌شود. تجمع گالاکتوز و گالاکتوز ۱ - فسفات در کلیه، انتقال اسید آمینه را مختل می‌کند و باعث آمینواسید اوری می‌شود. شیوع سپتی‌سمی برق‌آسا با اشرشیا کولی افزایش می‌یابد. تست‌های غربالگری نوزادی، در ایالات متحده به طور گسترده‌ای اعمال می‌شوند. این تست‌ها به ارزیابی فلورومتریک فعالیت آنزیم GALT بر روی لکهٔ خون خشک شده وابسته‌اند. یک تست غربالگری مثبت باید با ارزیابی کمی سطوح GALT در گلبول قرمز تأیید شود.

می‌توان با حذف زودرس گالاکتوز از رژیم غذایی برای حداقل ۲ سال اول زندگی از اغلب تغییرات بالینی و ریخت‌شناسی گالاکتوزومی جلوگیری کرد. در صورت برقراری سریع این رژیم بعد از تولد، از کاتاراکت و آسیب کبد جلوگیری کرده و اجازهٔ تکامل تقریباً طبیعی را می‌دهد. ولی حتی با وجود محدودیت‌های غذایی، بیماران مسن‌تر معمولاً دچار اختلال تکلم و نارسایی گنادها (به خصوص نارسایی زودرس تخمدان) شده و به طور کمتر شایع، دچار وضعیت آتاکسیک می‌شوند.

بیماری‌های ذخیره‌ای لیزوزومی

لیزوزوم‌ها، سیستم هضم‌کنندهٔ سلول‌ها، حاوی انواعی از آنزیم‌های هیدرولیزکننده هستند که در تجزیه و بازیابی سوبستراهای پیچیده مثل اسفنگولیپیدها و موکوپلی‌ساکاریدها به محصولات نهایی محلول، نقش دارند. این سوبستراها ممکن است از بازگردش ارگانل‌های داخل سلولی که توسط فرآیند اتوفاژی وارد لیزوزوم می‌شوند، مشتق شوند و یا توسط فاگوسیتوز یا اندوسیتوز از خارج سلول به دست آیند. در فقدان ارثی یک آنزیم لیزوزومی، کاتابولیسم سوبسترای آن ناقص می‌ماند، که باعث تجمع متابولیت‌های نسبتاً تجزیه نشدهٔ نامحلول، داخل لیزوزوم‌ها می‌شود (**شکل ۱۲-۴**). لیزوزوم‌های پر شده با ماکرومولکول‌های به طور ناقص هضم شده، در حدی بزرگ و پرتعداد می‌شوند که با اعمال طبیعی سلول تداخل می‌نمایند. از آنجا که عملکرد لیزوزومی برای اتوفاژی نیز ضروری است، اتوفاژی مختل باعث ذخیره اضافه سوبستراهای اتوفاژیک مثل پروتئین‌های پلی‌یوبیکیتینه و میتوکندری‌های پیر و فاقد عملکرد می‌شود. فقدان این مکانیسم کنترل کیفی، باعث تجمع میتوکندری‌های دچار اختلال عملکرد می‌شود که می‌تواند تولید رادیکال‌های آزاد و آپوپتوز را تحریک نماید.

تقریباً ۷۰ بیماری ذخیره‌ای لیزوزومی شناخته شده‌اند. این بیماری‌ها ممکن است در اثر اختلالات آنزیم‌های لیزوزومی و یا پروتئین‌هایی که در تخریب سوبسترا، مرتب‌سازی اندوزومی یا تمامیت غشای لیزوزومی دخیل‌اند، ایجاد شوند. بیماری‌های ذخیرهٔ لیزوزومی را می‌توان براساس ماهیت بیوشیمیایی سوبستراها و متابولیت‌های تجمع یافته به انواع گسترده‌ای تقسیم کرد (**جدول ۳-۴**). در هر گروه، چندین مورد وجود دارد که هر یک در اثر کمبود یک آنزیم خاص است.



شکل ۱۲-۴. پاتوژنز بیماری‌های ذخیره لیزوزومی. در این مثال، یک سوبسترای پیچیده به صورت طبیعی توسط یک سری آنزیم‌های لیزوزومی (C, B, A) به محصولات نهایی محلول تجزیه می‌شود. اگر کمبود یا اختلال عملکرد یکی از آنزیم‌ها (مثلاً B) وجود داشته باشد، کاتابولیسم ناکامل است و واسطه‌های نامحلول در لیزوزوم‌ها تجمع می‌یابند. افزون بر این ذخیره اولیه، ذخیرهٔ ثانویه و همچنین اثرات سمی ناشی از اتوفاژی معیوب ایجاد می‌شود.

اگرچه فراوانی مجموع اختلالات ذخیره‌ای لیزوزومی (LSDs) حدود ۱ در ۲۵۰۰ تولد زنده است، اختلال عملکرد لیزوزومی ممکن است در اتیولوژی چندین بیماری شایع‌تر دخیل باشد. به عنوان مثال، یک فاکتور خطر مهم برای ایجاد بیماری پارکینسون، داشتن وضعیت ناقل برای بیماری گوشه است و در حقیقت تمام بیماران مبتلا به بیماری گوشه، مبتلا به بیماری پارکینسون می‌شوند. بیماری نیمن‌پیک C یک بیماری ذخیره‌ای لیزوزومی دیگر است که با خطر بیماری آلزایمر مرتبط است. این ارتباطات دوطرفه به نظر می‌رسد ناشی از چند عملکردی بودن لیزوزوم باشد. به عنوان نمونه، لیزوزوم‌ها نقش‌های کلیدی در (۱) اتوفاژی، که نتیجهٔ اتصال با اتوفاگوزوم می‌باشد؛ (۲) ایمنی، چرا که آنها با فاگوزوم‌ها اتصال می‌یابند؛ و (۳) ترمیم غشاء، از طریق اتصال به غشای پلاسمایی، دارند.

علی‌رغم این پیچیدگی، ویژگی‌های خاصی که به صورت شایع در این بیماری‌ها دیده می‌شوند، عبارتند از:

- انتقال اتوزوم مغلوب
- شیرخواران و بچه‌های کم سن و سال را درگیر می‌کنند.
- ذخیرهٔ واسطه‌های نامحلول در سیستم فاگوسیت‌های تک هسته‌ای منجر به هپاتواسپلنومگالی می‌شود.
- درگیری *CNS* همراه با آسیب نورونی به صورت شایع دیده می‌شود.
- اختلال عملکرد سلولی، نه تنها ناشی از ذخیرهٔ مواد هضم نشده است، بلکه ناشی از زنجیره‌ای از وقایع ثانویه، به عنوان مثال، فعال‌شدن ماکروفاژها و آزادشدن سایتوکاین‌ها، است.

اغلب این بیماری‌ها، بسیار نادر هستند و بهتر است توصیف دقیق آنها به متون و مقالات اختصاصی محول شود. تنها تعداد کمی از بیماری‌های شایع‌تر جهت توضیح در این جا در نظر گرفته شده‌اند.

بیماری تی - ساکس (گانگلیوزیدوز GM_2: کمبود زیر واحد α هگزوز آمینیداز). **گانگلیوزیدوزها با تجمع گانگلیوزیدها، عمدتاً در مغز، مشخص می‌شوند که ناشی از کمبود یکی از آنزیم‌های لیزوزومی است که این گلیکولیپیدها را کاتابولیزه می‌نماید.** بسته به گانگلیوزید درگیر، این اختلالات به دو گروه GM1 و GM2 تقسیم می‌شوند. بیماری تی‌ساکس که تاکنون شایع‌ترین نوع گانگلیوزیدوزها می‌باشد، در اثر جهش‌های حذف عملکرد در زیر واحد آلفا آنزیم هگزوز آمینیداز *A*، که برای تجزیه GM2 ضروری است ایجاد می‌شود. بیش از ۱۰۰

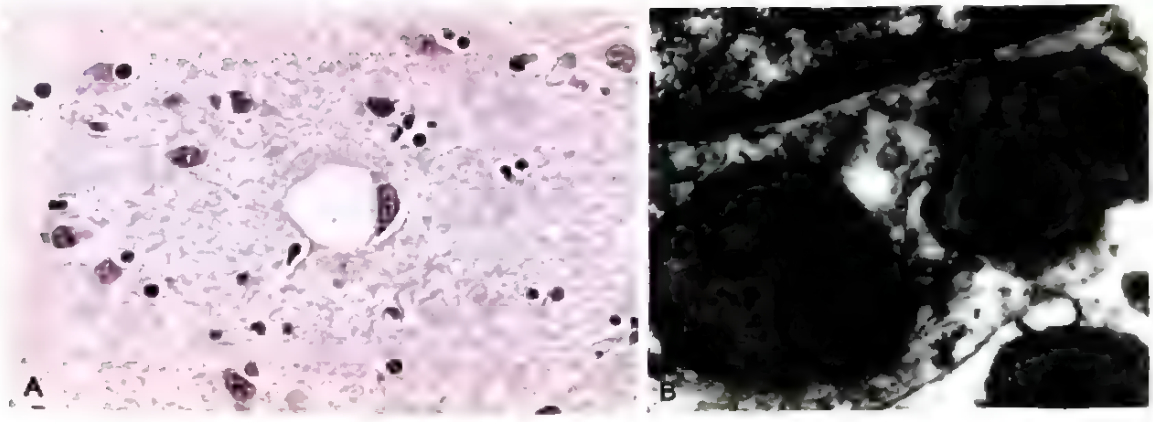
جدول ۳-۴. اختلالات ذخیره‌ای لیزوزومی منتخب

بیماری	کمبود آنزیمی	متابولیت‌های تجمع یافته عمده
گلیکوژنوز، نوع ۲- بیماری پمپه	α-۱ و ۴-گلوکوزیداز (گلوکوزیداز لیزوزومی)	گلیکوژن
اسفنگولیپیدوز		
گانگلیوزیدوز GM1	GM1 گانگلیوزید β-گالاکتوزیداز	گانگلیوزید GM1، اولیگوساکاریدهای حاوی گالاکتوز
گانگلیوزیدوز GM2		
بیماری تی‌ساکس	هگزوزآمینیداز، A	گانگلیوزید GM2
بیماری Sandhoff	هگزوزآمینیداز A و B	گانگلیوزید GM2، گلوبوزید
سولفاتیدوزها		
لوکودیستروفی متاکروماتیک	آریل سولفاتاز A	سولفاتید
بیماری Krabbe	گالاکتوزیل سرامیداز	گالاکتوسربروزید
بیماری فابری	α-گالاکتوزیداز A	سرامید تری‌هگزوزید
بیماری گوشه	گلوکوسربروزیداز	گلوکوسربروزید
بیماری نیمن‌پیک: انواع A و B	اسفنگومیلیناز	اسفنگومیلین
موکوپلی‌ساکاریدوزها (MPSs)		
MPS-I H (هورلر)	α-L- یدورونیداز	درماتان سولفات، هپاران سولفات
MPS-II (هانتر)	I- یدورونوسولفات سولفاتاز	
موکولیپیدوزها (MLS)		
بیماری I-cell (ML II) و پلی‌دیستروفی سودوهورلر	کمبود آنزیم‌های فسفریله کننده که برای تشکیل شاخص تشخیصی مانوز-۶-فسفات ضروری است؛ اسید هیدرولازهای فاقد این شاخص تشخیصی، در لیزوزوم‌ها نمی‌توانند هدف قرار گیرند، اما به صورت خارج سلولی ترشح می‌شوند.	موکوپلی‌ساکارید، گلیکولیپید
سایر بیماری‌های ذخیره‌ای لیزوزومی		
بیماری Wolman	اسید لیپاز	استرهای کلسترول، تری‌گلیسریدها
کمبود اسید فسفات	اسید فسفاتاز لیزوزومی	استرهای فسفات

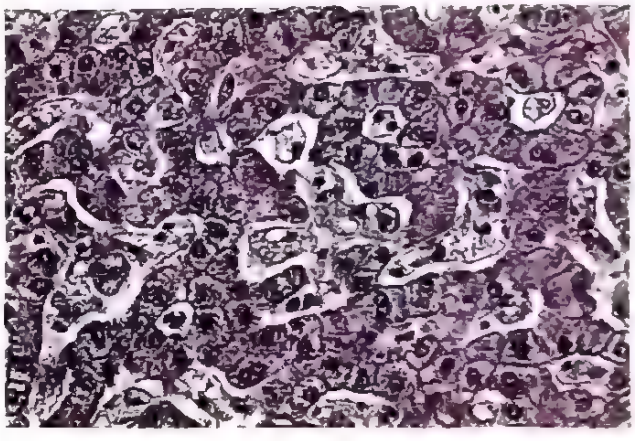
جهش توصیف شده است که اغلب آنها تاشدگی پروتئین[1] یا انتقال داخل سلولی را تحت تأثیر قرار می‌دهند. بیماری تی‌ساکس مثل سایر اختلالات ذخیره‌ای چربی در یهودیان اشکنازی، که فراوانی ناقلین هتروزیگوت آنها ۱ در ۳۰ تخمین زده شده است، شایع‌تر از همه می‌باشد. یهودیان اشکنازی در اروپای شرقی و مرکزی ساکن بوده و بیش از ۹۰٪ جمعیت یهودیان ساکن در ایالات متحده را شامل می‌شوند. ناقلین هتروزیگوت را می‌توان با اندازه‌گیری سطح هگزوز آمینیدازها در سرم یا با تعیین توالی DNA تشخیص داد.

پاتوژنز. در غیاب هگزوزآمینیداز A، گانگلیوزید GM2 در بسیاری از بافت‌ها (مثل قلب، کبد، طحال و سیستم عصبی) تجمع می‌یابد، **ولی درگیری نورون‌ها در سیستم‌های عصبی مرکزی و اتونوم و شبکیه، تابلوی بالینی غالب را نشان می‌دهد.** تجمع *GM2* در داخل نورون‌ها، اکسون اعصاب و سلول‌های گلیال در سراسر سیستم عصبی مرکزی رخ می‌دهد. سلول‌های مبتلا، متورم و گاه کف آلود به نظر می‌رسند (**شکل ۱۳A-۴**). میکروسکوپ الکترونی، طرح‌های حلقوی

1- Protein folding



شکل ۱۳-۴. سلول‌های گانگلیونی در بیماری تی‌ساکس. A. زیر میکروسکوپ نوری یک نورون بزرگ، واکوئل‌سازی لیپیدی واضحی دارد. B. قسمتی از یک نورون زیر میکروسکوپ الکترونی، درست در زیر قسمتی از هسته، لیزوزوم‌های برجسته را با اشکال مارپیچی نشان می‌دهد.



شکل ۱۴-۴. بیماری نیمن پیک A در کبد. هپاتوسیت‌ها و سلول‌های کوپفر ظاهری کف‌آلود و واکوئلی دارند که ناشی از رسوب لیپیدها است.

شبیه پوست پیازی[1] را در داخل لیزوزوم نشان می‌دهد که از لایه‌های غشاها تشکیل شده‌اند (شکل ۱۳B-۴). این تغییرات پاتولوژیک، در سراسر سیستم عصبی مرکزی (شامل نخاع)، اعصاب محیطی و سیستم عصبی خودکار یافت می‌شود. معمولاً شبکیه نیز درگیر می‌شود، جایی که رنگ‌پریدگی ایجاد شده توسط سلول‌های گانگلیونی متورم در قسمت محیطی شبکیه، منجر به لکه «قرمز آلبالویی‌رنگ»[2] در ماکولای مرکزی نسبتاً درگیر نشده، می‌شود.

اساس مولکولی آسیب نورونی به طور کامل شناخته نشده است. به دلیل این که در بیشتر بیماران، پروتئین جهش یافته به صورت نادرستی تا می‌خورد، پاسخ "پروتئین تا نخورده" را القا می‌کند (فصل ۱). در صورتی که این آنزیم‌های بد تا خورده، به وسیلهٔ چاپرون‌ها تثبیت نشوند، تحت تجزیه پروتئازومی قرار گرفته، منجر به تجمع سوبستراها و واسطه‌های سمی در نورون‌ها می‌شوند. این یافته‌ها، کارآزمایی‌های بالینی را به راه انداخته‌اند تا از درمان مولکولی با چاپرون‌ها در درمان برخی گونه‌های با شروع تأخیری تی‌ساکس و سایر بیماری‌های ذخیره‌ای لیزوزومی خاص استفاده شود. این درمان، استفاده از چاپرون‌های صناعی را شامل می‌شود که می‌توانند از سد خونی-مغزی عبور کنند، به پروتئین جهش یافته متصل شوند و تاشدگی صحیح آن را امکان‌پذیر نمایند. سپس آنزیم عملکردی کافی تولید شده می‌تواند برای اصلاح اثرات خطای مادرزادی آزاد شود.

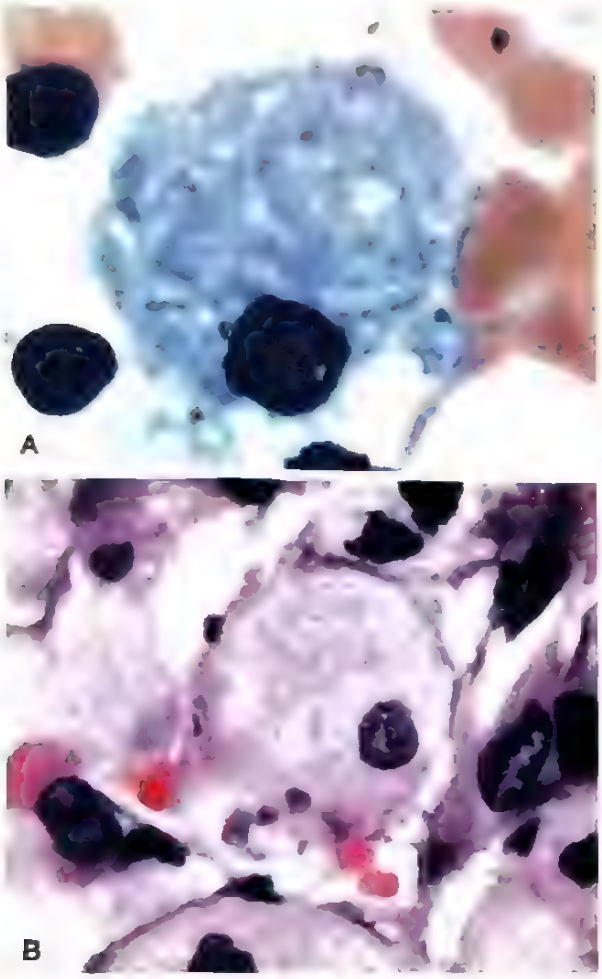
شایع‌ترین فرم حاد شیرخوارگی بیماری تی‌ساکس، به این صورت است که نوزادان در زمان تولد طبیعی هستند، ولی در ۳ تا ۶ ماهگی ضعف عضلانی شروع می‌شود و به دنبال آن اختلال عصبی، کوری و به صورت پیشرونده نقص عملکردی شدید عصبی ایجاد می‌گردد. مرگ در طی ۲ تا ۳ سال اتفاق می‌افتد.

بیماری نیمن‌پیک، انواع A و B. **بیماری‌های نیمن‌پیک نوع A و نوع B با هم مرتبطاند و با کمبود اولیهٔ اسید اسفنگومیلیناز و تجمع اسفنگومیلین ناشی از آن مشخص می‌گردند.** همانند بیماری تی‌ساکس، بروز انواع A و B بیماری نیمن‌پیک در یهودیان اشکنازی شایع است. ژن اسید اسفنگومیلیناز یکی از ژن‌های نشان‌گذاری شده[3] است که ترجیحاً و به علت خاموشی اپی‌ژنتیک ژن پدری (در ادامه بحث شده است) از کروموزوم مادری بیان می‌شود.

1- Onion skin-like
2- Cherry red spot
3- Imprinted genes

در نوع A، که با کمبود شدید اسفنگومیلیناز مشخص می‌شود، تجزیهٔ اسفنگومیلین به سرامید و فسفوریل کولین دچار اختلال می‌شود و اسفنگومیلین اضافه در سلول‌های فاگوسیتی و نورون‌ها تجمع می‌یابد. ماکروفاژها با قطرات یا ذرات چربی کمپلکس پر می‌شوند که به سیتوپلاسم حالت واکوئلی ظریف یا کف آلوده می‌دهد (شکل ۱۴-۴). میکروسکوپ الکترونی لیزوزوم‌های ثانویه متورم را نشان می‌دهد که اغلب حاوی اجسام غشایی سیتوپلاسمی هستند که مشابه اشکال میلینی به صورت حلقه‌های لایه‌لایه هم مرکز می‌باشند و گاه به آنها اجسام "گورخری"[1] گفته می‌شود. ارگان‌هایی که شدیدتر مبتلا می‌شوند شامل طحال، کبد، مغز استخوان، گره‌های لنفاوی و ریه‌ها هستند که به دلیل محتوای بالای سلول‌های فاگوسیتی آنها می‌باشد. بزرگی طحال می‌تواند قابل توجه باشد. علاوه بر این، تمام سیستم عصبی مرکزی شامل طناب نخاعی و گانگلیون‌ها، در این فرآیند وخیم، درگیر هستند. نورون‌های مبتلا به دلیل تجمع لیپیدها، بزرگ و واکوئل‌دار می‌شوند. این نوع در شیرخوارگی با بزرگی شدید اعضا و وخامت شدید وضعیت عصبی تظاهر می‌کند. مرگ معمولاً در طی ۳ سال اول زندگی رخ می‌دهد. در مقایسه، بیماران مبتلا به نوع B، که با اسفنگومیلیناز جهش یافته‌ای که درجاتی از فعالیت باقیمانده دارد همراه هستند، ارگانومگالی دارند ولی علایم عصبی ندارند. تخمین فعالیت اسفنگومیلیناز در لکوسیت‌ها، می‌تواند برای تشخیص موارد مشکوک و همین طور شناسایی افراد ناقل مورد استفاده قرار گیرد. تست‌های ژنتیک مولکولی نیز، برای تشخیص در مراکز تخصصی در دسترس‌اند.

بیماری نیمن پیک نوع C. هر چند که در گذشته آن را مرتبط با بیماری نیمن پیک نوع A و B می‌دانستند، نیمن پیک نوع C (NPC) در سطح مولکولی و بیوشیمیایی کاملاً متمایز و از مجموع انواع A و B شایع‌تر می‌باشد. جهش در هر دو ژن مرتبط *NPC1* و *NPC2* می‌تواند منجر به این بیماری شود ولی *NPC1* مسؤول اکثر موارد آن می‌باشد. برخلاف اغلب بیماری‌های ذخیره‌ای لیزوزومی دیگر، NPC به علت نقص اولیه در انتقال لیپید ایجاد می‌شود. هر دوی NPC1 و NPC2 در انتقال کلسترول آزاد از لیزوزوم‌ها به سیتوپلاسم دخیل هستند. سلول‌های درگیر، تجمع کلسترول و نیز گانگلیوزیدهایی از قبیل GM1 و GM2 را نشان می‌دهند (شکل ۶-۴). NPC از نظر بالینی هتروژن است. شایع‌ترین نوع آن در دوران کودکی تظاهر می‌کند و با آتاکسی، فلج فوق هسته‌ای نگاه عمودی[2]، دیس‌تونی، دیس‌آرتری (اختلال در تکلم) و پسرفت روانی - حرکتی مشخص می‌گردد.



شکل ۱۵-۴. بیماری گوشه با درگیری مغز استخوان. (A و B) سلول‌های گوشه ماکروفاژهای بزرگ با ویژگی اختصاصی نمای دستمال کاغذی چروکیده در سیتوپلاسم هستند که به علت تجمع گلوکوسربروزید ایجاد می‌شود. A) رنگ رایت، B) رنگ هماتوکسیلین و ائوزین.

بیماری گوشه. بیماری گوشه در اثر جهش در ژنی که گلوکوسربروزیداز را کدگذاری می‌کند، رخ می‌دهد و در پی آن کاهش سطوح این آنزیم باعث تجمع گلوکوسربروزید - یک مادهٔ حد واسط در متابولیسم گلیکولیپید - در سلول‌های فاگوسیتی تک هسته‌ای می‌شود. سه شکل اتوزوم مغلوب بیماری گوشه وجود دارد که ناشی از جهش‌های آللی مجزا هستند. کمبود فعالیت یک گلوکوسربروزیداز که به طور طبیعی یک رزیدوی گلوکز را از سرامید جدا می‌کند، در همهٔ انواع

1- Zebra bodies
2- Vertical supranuclear gaze pulsy

مشابه است. به طور طبیعی، ماکروفاژها به خصوص در کبد، طحال و مغز استخوان به طور مداوم، گلیکولیپیدهای مشتق شده از شکسته‌شدن سلول‌های خونی پیر را تجزیه می‌کنند. در بیماری گوشه، تجزیه در سطح گلوکوسربروزید متوقف می‌شود که اینها در ماکروفاژها تجمع می‌یابند. این سلول‌ها - که «سلول‌های گوشه» نامیده می‌شوند - بزرگ شده و گاهی قطر آنها تا ۱۰۰μm می‌رسد که ناشی از حضور لیزوزوم‌های متسع شده است و باعث ایجاد نمای سیتوپلاسمی پاتوگنومونیکی می‌شوند که به صورت "دستمال کاغذی چروکیده" است[1] (شکل ۱۵-۴). هم اکنون روشن شده است که بیماری گوشه فقط به علت تجمع بیش از حد مواد ذخیره‌ای ایجاد نمی‌شود، بلکه ناشی از فعال‌شدن ماکروفاژها نیز می‌باشد. در بافت‌های درگیر، سطوح بالای سایتوکاین‌های مشتق از ماکروفاژها از قبیل اینترلوکین‌ها (IL-6, IL-1) و فاکتور نکروز توموری (TNF) یافت شده است.

۹۹ درصد از موارد بیماری گوشه را نوع ۱، که به آن شکل مزمن غیر نوروپاتیک نیز گفته می‌شود، تشکیل می‌دهد. این نوع با درگیری بالینی یا رادیوگرافی استخوان‌ها (استئوپنی، ضایعات لیتیک موضعی و استئونکروز) در ۷۰ تا ۱۰۰ درصد موارد مشخص می‌شود. ویژگی‌های دیگر به صورت هپاتواسپلنومگالی و عدم درگیری سیستم عصبی مرکزی است. طحال اغلب به صورت گسترده‌ای بزرگ می‌شود و همهٔ شکم را پر می‌کند. سلول‌های گوشه در کبد، طحال، گره‌های لنفاوی و مغز استخوان یافت می‌شوند. جایگزینی مغز استخوان و خوردگی کورتکس استخوان می‌تواند باعث ایجاد ضایعات اسکلتی قابل رویت از نظر رادیوگرافی و نیز کاهش سلول‌های خون محیطی[2] شود. اعتقاد بر این است که تغییرات استخوانی ناشی از سایتوکاین‌های مشتق از ماکروفاژهای ذکر شده است. نوع ۱ برخلاف انواع دیگر منافاتی با زندگی طولانی مدت ندارد. شیوع افراد ناقل نوع I در یهودیان اشکنازی بسیار بالا و حدود ۱ در هر ۱۲ نفراست. این شیوع ناقلین در جمعیت غیریهودی ۱ در هر ۴۰,۰۰۰ نفر می‌باشد.

علایم و نشانه‌های عصبی، انواع ۲ و ۳ را مشخص می‌کنند. در نوع ۲، این علایم در طول دوران شیرخوارگی ظاهر می‌شود (نوع نوروپاتیک حاد شیر خوارگی) و شدیدتر هستند، در حالی که در نوع ۳، علایم خفیف‌تر بوده و دیرتر ظاهر می‌شوند (نوع نوروپاتیک مزمن). گر چه کبد و طحال نیز درگیر می‌شوند نماهای بالینی در انواع ۲ و ۳، به واسطه اختلالات عصبی شامل تشنج و زوال ذهنی پیشرونده برجسته‌اند.

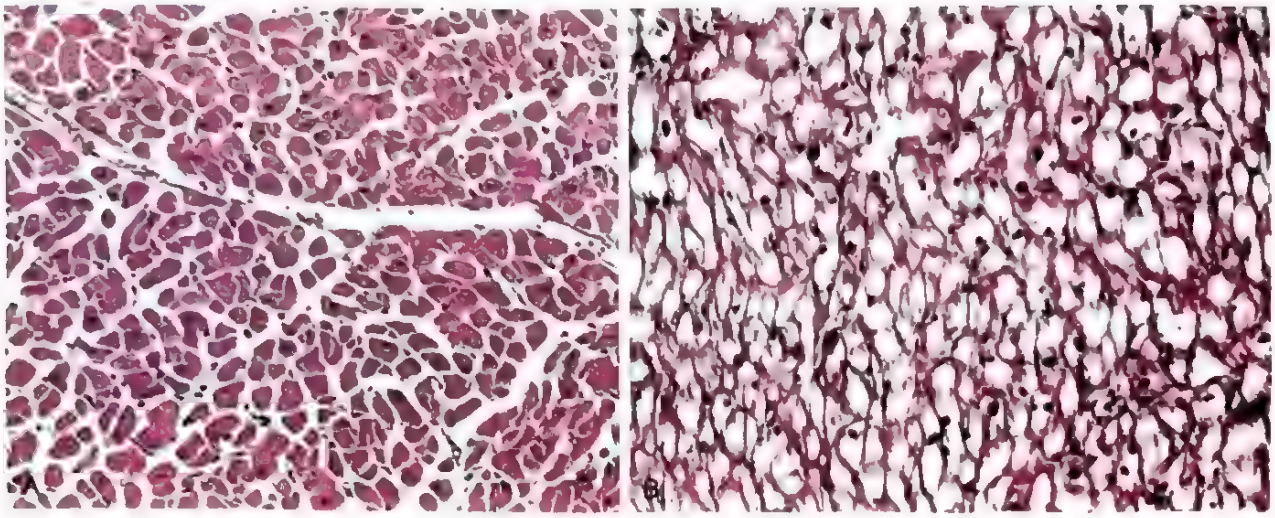
همان‌طور که قبلاً اشاره شد، جهش ژن گلوکوسربروزید فاکتور خطر بسیار مهمی برای بیماری پارکینسون است. بیماران مبتلا به بیماری گوشه ۲۰ برابر خطر بالاتری جهت ابتلا به بیماری پارکینسون (در مقایسه با گروه کنترل) دارند و ۱۰-۵٪ بیماران مبتلا به بیماری پارکینسون جهش‌هایی در ژن کدکنندهٔ گلوکوسربروزیداز دارند. سطح گلوکوسربروزیدها در لکوسیت‌ها یا فیبروبلاست‌های کشت داده شده، در تشخیص بیماری و در تعیین ناقلین هتروزیگوت سودمند است. تست DNA نیز در دسترس می‌باشد.

امروزه دو درمان تأیید شده برای بیماری گوشه نوع ۱ وجود دارد. مورد اول، درمان جایگزین آنزیمی برای تمام طول عمر از طریق تجویز گلوکوسربروزیداز نوترکیب می‌باشد. دومی، که به عنوان درمان کاهش سوبسترا نامیده می‌شود، شامل دریافت خوراکی یک مهارکنندهٔ آنزیم گلوکوزیل سرامید سنتتاز می‌باشد. این عامل باعث کاهش سطوح سیستمیک گلوکوسربروزید، که سوبسترای آنزیم معیوب در بیماری گوشه است، می‌شود. درمان کاهش سوبسترا، اندازهٔ کبد و طحال را کاهش می‌دهد، شمارش سلول‌های خونی را بهبود بخشیده و عملکرد اسکلتی را ارتقا می‌دهد. سایر درمان‌های در حال ظهور، شامل ژن درمانی از طریق پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز دستکاری شده برای بیان آنزیم گلوکوسربروزیداز طبیعی می‌باشد.

موکوپلی‌ساکاریدوزها. **موکوپلی‌ساکاریدوزها (MPSs) با تجزیهٔ ناقص و ذخیره اضافی موکوپلی‌ساکاریدها در بافت‌های مختلف مشخص می‌شوند.** به خاطر بیاورید که موکوپلی‌ساکاریدها قسمتی از ماتریکس خارج سلولی هستند و توسط فیبروبلاست‌های بافت همبند ساخته می‌شوند. بخش عمده موکوپلی ساکارید، ترشح می‌شود امّا بخش معینی از آن در لیزوزوم‌ها به وسیله یک مسیر کاتابولیک که حاوی آنزیم‌های متعددی است تخریب می‌شود. چندین شکل بالینی MPS که با اعداد از MPS I تا MPS VII نشان داده می‌شوند، وجود دارد که هر کدام از کمبود آنزیمی خاص در این مسیر ناشی می‌شود. موکوپلی‌ساکاریدهایی که در بافت‌ها تجمع می‌کنند شامل درماتان سولفات، هپاران سولفات، کراتان سولفات و (در برخی موارد) کندروئیتین سولفات هستند.

هپاتواسپلنومگالی، بدشکلی‌های اسکلتی، ضایعات دریچه‌های قلبی و رسوبات ساب‌اندوتلیالی در شریان‌ها به

1- Wrinkled tissue paper 2- Cytopenias



شکل ۱-۴. بیماری پمپه (بیماری ذخیره‌ای گلیکوژن تیپ II). A. میوکارد سالم با سیتوپلاسم انوزینوفیلی فراوان. B. بیمار مبتلا به پمپه که فیبرهای میوکارد حاوی گلیکوژن به صورت فضاهای شفاف مشخص هستند (با همان بزرگنمایی).

خصوص در شریان‌های کرونری و همچنین ضایعات مغزی ویژگی‌هایی هستند که در تمام MPSها دیده شده‌اند. ضایعات ساب‌اندوتلیالی کرونری منجر به انفارکتوس میوکارد و عدم جبران قلبی می‌گردند. اغلب موارد با صورت خشن، کدورت قرنیه، سفتی مفاصل و عقب‌ماندگی ذهنی همراهند. دفع ادراری موکوپلی‌ساکاریدهای تجمع یافته، اغلب افزایش می‌یابد. همهٔ این اختلالات MPS به جز یک مورد، به صورت بیماری‌های اتوزومی مغلوب به ارث می‌رسند؛ مورد استثناء سندرم هانتر[1] است که یک بیماری وابسته به X مغلوب است. از بین هفت گونهٔ تشخیص داده شده، در این جا فقط دو سندرم کاملاً شناخته شده، به صورت خلاصه مورد بحث قرار می‌گیرند.

- *MPS* نوع *I* که به عنوان سندروم هورلر نیز شناخته می‌شود، در اثر کمبود آلفا - ال - یدوروینداز[2] ایجاد می‌شود. در سندرم هارلر، کودکان مبتلا امید به زندگی ۶ تا ۱۰ سال دارند و مرگ اغلب در اثر عوارض قلبی رخ می‌دهد. تجمع موکوپلی‌ساکاریدها در سلول‌های سیستم فاگوسیتی تک هسته‌ای، فیبروبلاست‌ها و در سلول‌های اندوتلیوم و عضلانی صاف دیواره عروق دیده می‌شود. سلول‌های درگیر متورم هستند و سیتوپلاسم روشن دارند که در اثر تجمع ماده ذخیره‌ای درون لیزوزوم‌های متورم و واکوئل‌دار است. انکلوزیون‌های لیزوزومی در نورون‌ها نیز یافت می‌شود و مسئول عقب‌ماندگی ذهنی هستند.
- *MPS* نوع *II* یا سندرم هانتر بر اثر کمبود *L*-یدورونات سولفاتاز ایجاد می‌شود و از نظر نحوهٔ توارث (وابسته به X)، فقدان کدورت قرنیه و سیر بالینی ملایم‌ترش، از سندرم هورلر متفاوت است. تشخیص با اندازه‌گیری سطح آلفا-ال یدوروینداز در گلبول‌های سفید انجام می‌شود. تشخیص با DNA به صورت روتین انجام نمی‌شود، چون جهش‌های عامل آن متعدد هستند.

بیماری‌های ذخیره‌ای گلیکوژن (گلیکوژنوزها)

کمبود ارثی هر یک از آنزیم‌های مؤثر در ساخت یا تجزیه گلیکوژن می‌تواند باعث تجمع گلیکوژن یا برخی از اشکال غیرطبیعی گلیکوژن در بافت‌های مختلف شود. نوع گلیکوژن ذخیره شده، محل آن در داخل سلول و توزیع بافتی سلول‌های درگیر، بسته به کمبود هر آنزیم خاص متفاوت است. صرف نظر از بافت یا سلول‌های درگیر، گلیکوژن اغلب در سیتوپلاسم ذخیره می‌شود. یک نوع از آن، بیماری پمپه[3]، شکلی از بیماری‌های ذخیره‌ای لیزوزومی است، زیرا آنزیم دچار کمبود در لیزوزوم‌ها قرار دارد. همان طور که در سندرم‌های "فقدان آنزیم" شایع است، اغلب گلیکوژنوزها به صورت بیماری‌های اتوزوم مغلوب به ارث می‌رسند.

تقریباً دوازده شکل گلیکوژنوز براساس کمبودهای آنزیمی خاص توصیف شده است که می‌توان آنها را براساس

1- Hunter syndrome
2- a-L-iduronidase
3- Pompe

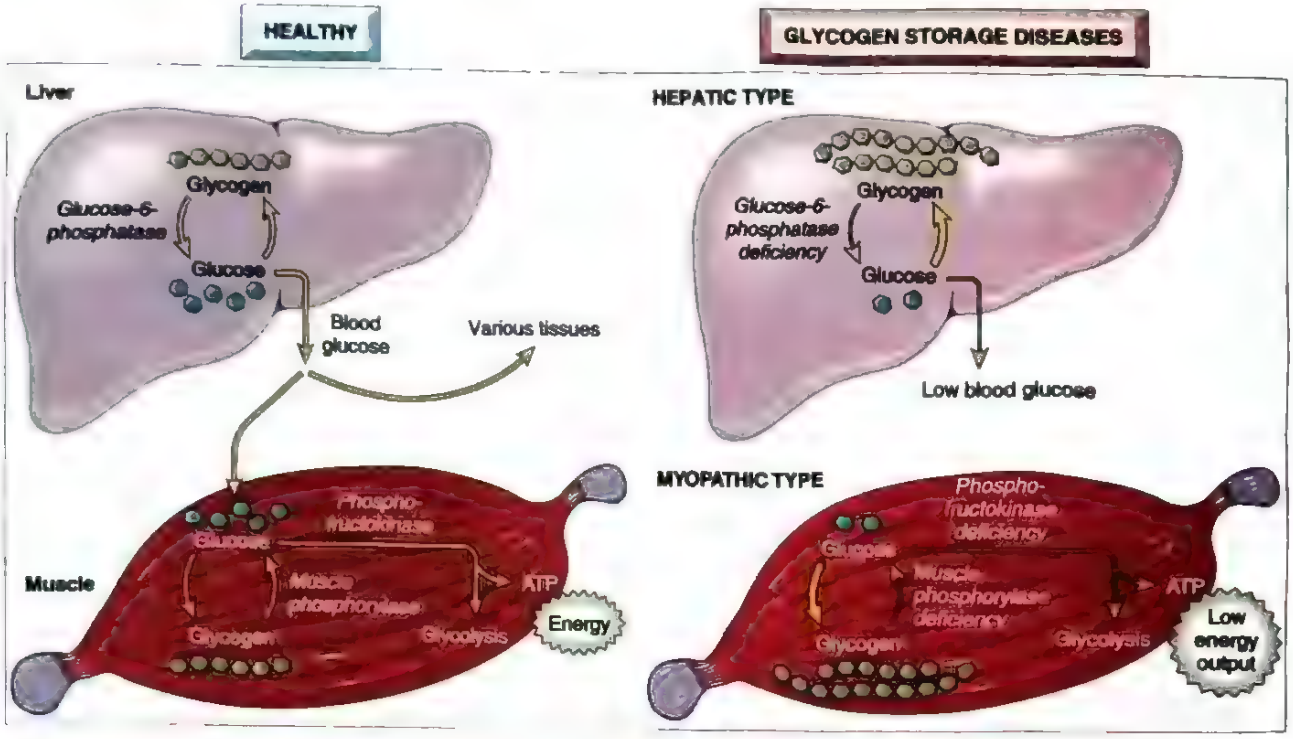
جدول ۴-۴. زیر گروه‌های اصلی گلیکوژنوزها

دسته بالینی - آسیب شناختی	نوع خاص	کمبود آنزیمی	تغییرات ریخت‌شناسی	نماهای بالینی
نوع کبدی	کبدی کلیوی (بیماری فون‌ژیرکه، نوع ۱)	گلوکز -۶- فسفاتاز	بزرگی کبد: تجمعات داخل سیتوپلاسمی گلیکوژن و مقادیر کم چربی؛ گلیکوژن داخل هسته‌ای بزرگی کلیه: تجمعات داخل سیتوپلاسمی گلیکوژن در سلول‌های اپی‌تلیال توبولی قشر کلیه	در بیماران درمان نشده، تأخیر در رشد، کندی رشد، بزرگی کبد و کلیه رخ می‌دهد. هیپوگلیسمی که ناشی از نارسایی متابولیسم گلوکز است، اغلب باعث تشنج می‌شود. هیپرلیپیدمی و هیپراوریسمی ناشی از متابولیسم مختل گلوکز؛ بسیاری از بیماران دچار نقرس و گزانتوم‌های پوستی می‌شوند. تمایل به خونریزی به خاطر اختلال عملکرد پلاکتی با درمان (تأمین منبع مداوم گلوکز) اغلب بیماران زنده می‌مانند و دچار عوارض دیررس (مثل آدنوم کبدی) می‌شوند.
نوع میوپاتیک	بیماری مک آردل (نوع ۷)	فسفوریلاز عضلانی	فقط عضله مخطط؛ تجمعات گلیکوژن در محل زیرسارکولم غالب است.	کرامپ‌های دردناک هنگام ورزش سنگین، میوگلوبینوری در ۵۰٪ بیماران رخ می‌دهد. شروع در بزرگسالی (بالای ۲۰ سال). ورزش عضلانی نمی‌تواند سطح لاکتات خون وریدی را بالا ببرد. با طول عمر طبیعی سازگاری دارد.
انواع متفرقه	گلیکوژنوز منتشر (بیماری پمپه، نوع II)	اسید آلفا گلوکوزیداز لیزوزومی (اسید مالتاز)	بزرگی خفیف کبد: بادکردگی لیزوزوم‌ها توسط گلیکوژن، که الگوی توری‌شکل سیتوپلاسم را ایجاد می‌کند. بزرگی قلب: گلیکوژن داخل سارکوپلاسم و نیز متصل به غشاء قرار می‌گیرد. عضله اسکلتی: مانند قلب	بزرگی شدید قلب، هیپوتونی عضلانی و نارسایی قلبی ریوی قبل از ۲ سالگی شکل خفیف‌تر بالغین فقط با درگیری عضله اسکلتی که با میوپاتی مزمن تظاهر می‌کند

پاتوفیزیولوژی به سه گروه تقسیم کرد (جدول ۴-۴):

- **نوع کبدی.** کبد حاوی چندین آنزیم برای سنتز گلیکوژن جهت ذخیره‌شدن و نیز تجزیهٔ آن به گلوکز آزاد می‌باشد. بنابراین، کمبود آنزیم‌های کبدی مؤثر در متابولیسم گلیکوژن با دو اثر عمدهٔ بالینی همراهی دارد: بزرگی کبد به دلیل ذخیره گلیکوژن و هیپوگلیسمی به دلیل نارسایی تولید گلوکز (شکل ۱۶-۴). بیماری فون ژیرکه[1] (گلیکوژنوز نوع I) که در اثر فقدان گلوکز ۶ - فسفاتاز است، مهم‌ترین نمونه از نوع کبدی است (جدول ۴-۴ را ببینید).
- **نوع عضلانی.** در عضله مخطط، گلیکوژن یک منبع مهم انرژی است. بنابراین تعجبی ندارد که بیشتر انواع بیماری‌های ذخیره‌ای گلیکوژن، عضلات را درگیر کنند. در کمبود آنزیم‌های دخیل در گلیکولیز، ذخیره‌شدن گلیکوژن

1- Von Gierke disease



شکل ۱۶-۴. *(سمت چپ)* شمای ساده شده متابولیسم طبیعی گلیکوژن در کبد و عضلات مخطط. *(راست بالا)* اثرات کمبود ارثی آنزیم‌های کبدی درگیر در متابولیسم گلیکوژن. *(راست پایین)* پیامدهای نقص ژنتیکی در آنزیم‌هایی که گلیکوژن را در عضلات اسکلتی متابولیزه می‌کنند.

در عضلات رخ می‌دهد و ضعف عضلانی همراه در اثر اختلال در تولید انرژی وجود دارد. به طور مشخص، اشکال میوپاتیک (عضلانی) بیماری‌های ذخیره‌ای گلیکوژن با کرامپ‌های عضلانی به دنبال ورزش، میوگلوبینوری و نارسایی در القاء افزایش سطح خونی لاکتات به دنبال ورزش (به دلیل یک انسداد در گلیکولیز) مشخص می‌شوند. بیماری مک‌آردل[1] (گلیکوژنوز نوع V) که در اثر کمبود فسفریلاز عضلانی ایجاد می‌شود، و نوع VII گلیکوژنوز که در نتیجهٔ کمبود فسفوفروکتوکیناز عضلانی رخ می‌دهد در این دسته قرار می‌گیرند.

- گلیکوژنوز نوع II (بیماری پمپه) در اثر کمبود اسید آلفا گلوکوزیداز (اسید مالتاز لیزوزومی) ایجاد می‌شود و با رسوب گلیکوژن در تقریباً هر عضوی همراه است، اما برجسته‌ترین آنها بزرگی قلب است (شکل ۱-e۴). بیشتر بیماران مبتلا در طی ۲ سال بعد از شروع نارسایی قلبی ریوی می‌میرند. درمان با آنزیم جایگزین گلوکوزیداز می‌تواند آسیب عضله قلبی را بهبود بخشیده و تا حدی بر طول عمر بیفزاید.

اختلالات چندژنی (مولتی‌ژنیک) کمپلکس

اختلالات چندژنی کمپلکس (که به آنها چندعاملی یا پلی‌ژنیک هم گفته می‌شود) توسط اثرات متقابل بین گونه‌های ژنتیک و فاکتورهای محیطی ایجاد می‌شوند. گونهٔ ژنتیکی که در حداقل ۱٪ جمعیت رخ می‌دهد، پلی‌مورفیسم نام دارد. بنابر فرضیهٔ بیماری شایع - واریانت شایع، اختلالات مولتی‌ژنیک پیچیده زمانی رخ می‌دهند که پلی‌مورفیسم‌های زیادی، با اثر متوسط و نفوذ پایین، با هم به ارث برسند. سه حقیقت مهم دیگر که از مطالعات اختلالات کمپلکس معمول مثل دیابت نوع ۱ استخراج شده است، به شرح زیر می‌باشد:

- در حالی که اختلالات کمپلکس در نتیجهٔ توارث تجمع یافتهٔ پلی‌مورفیسم‌های مختلف ایجاد می‌شوند، میزان اهمیت پلی‌مورفیسم‌های متفاوت با هم فرق دارد. مثلاً، از ۲۰ تا ۳۰ ژنی که در بروز دیابت نوع ۱ نقش دارند، اهمیت ۶ یا ۷ ژن بیشتر بوده و معدودی از آلل‌های HLA در بیش از ۵۰٪ خطر سهیم هستند (فصل ۱۸).

1- Mc Ardle disease

- بعضی پلی‌مورفیسم‌ها در بیماری‌های مختلف از یک گروه معمول هستند، در حالی که بقیه مختص به یک بیماری می‌باشند. این ارتباطات در بیماری‌های التهابی به واسطه ایمنی به خوبی بیان شده است (فصل ۵).
- بسیاری از پلی‌مورفیسم‌های مرتبط با بیماری، در نواحی غیر کدکننده هستند و بنابراین آنها احتمالاً تنظیم اپی‌ژنتیک بیان ژن را تحت تأثیر قرار می‌دهند.

ویژگی‌های فنوتیپی طبیعی مختلفی که با بیماری همراه نیستند توسط توارث چندژنی تعیین می‌شوند، مثل رنگ پوست، رنگ چشم، رنگ مو، قد و هوش. این ویژگی‌ها تفاوت‌های موجود بین گروه‌های جمعیتی و بین افراد هر جمعیت را نشان می‌دهند. ولی تأثیرات محیطی، به طور قابل توجهی بیان فنوتیپی صفات کمپلکس را تغییر می‌دهد. برای مثال، دیابت شیرین نوع ۲ ویژگی‌های بسیاری از یک اختلال مولتی‌ژنیک پیچیده را داراست. این مطلب به خوبی در بالین مشخص شده است که اغلب افراد مبتلا ابتدا تظاهرات بالینی این بیماری را پس از افزایش وزن نشان می‌دهند. بنابراین، چاقی به همراه سایر فاکتورهای محیطی، صفت ژنتیکی دیابت را آشکار می‌نماید.

اختصاص‌دادن یک بیماری به این نوع وراثت، باید با احتیاط انجام شود. چنین نسبت دادنی، به فاکتورهای زیادی بستگی دارد ولی ابتدا باید گروه‌های خانوادگی و روش‌های انتقال کروموزومی و مندلی رد شوند. وجود سطوح متفاوت از شدت در یک بیماری، مطرح‌کنندهٔ اختلال مولتی‌ژنیک پیچیده است، ولی چنانچه پیش‌تر ذکر شد، میزان بروز متفاوت و نفوذ کاهش یافتهٔ ژن‌های جهش‌یافته منفرد نیز ممکن است مسؤول این پدیده به حساب آیند.

اختلالات سیتوژنتیک

اختلالات کروموزومی بسیار بیشتر از آن چه اغلب تصور می‌شود، رخ می‌دهند. **تخمین زده می‌شود که تقریباً ۱ نفر از هر ۲۰۰ نوزاد تازه متولد شده، دارای برخی اشکال اختلالات کروموزومی است. این تابلو در جنین‌هایی که تا پایان حاملگی در رحم زنده نمی‌مانند، بیشتر است؛ در ۵۰ درصد از سقط‌های خودبخودی سه ماهه اول، جنین ممکن است دارای یک اختلال کروموزومی باشد.** اختلالات سیتوژنتیک در اثر تغییرات در تعداد یا ساختار کروموزومی ایجاد می‌شوند و ممکن است در کروموزوم‌های اتوزومی یا جنسی رخ دهند.

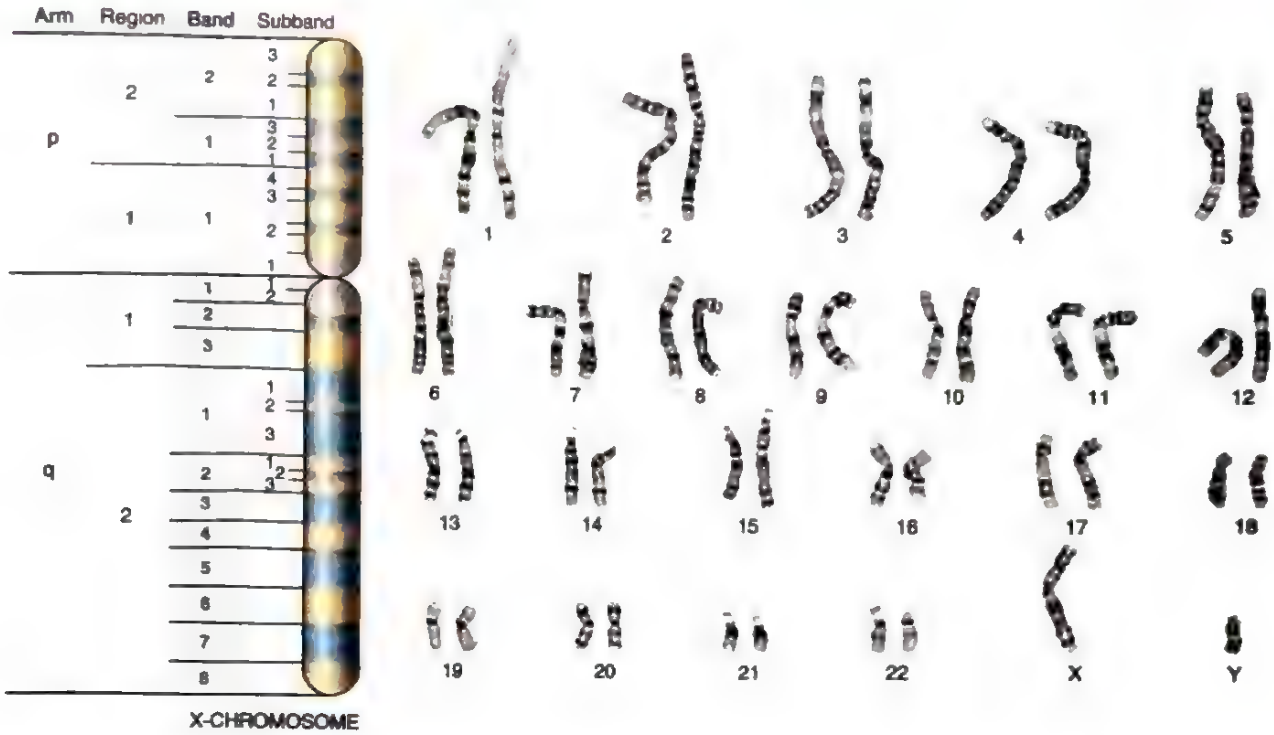
قبل از شروع بحث در مورد انحرافات کروموزومی، باید به خاطر آورد که انجام کاریوتیپ، ابزار اساسی متخصصین سیتوژنتیک است. **کاریوتیپ نمای دیجیتال گسترهٔ رنگ‌آمیزی شده مرحله متافاز است که در آن کروموزوم‌ها به ترتیب کاهش طول چیده شده‌اند.** انواعی از تکنیک‌های رنگ‌آمیزی کروموزوم به وجود آمده است. با تکنیک رنگ‌آمیزی گیمسا (باندینگ G) که بسیار مورد استفاده است، هر کروموزومی دارای الگوهای مشخصی از نوارهای روشن و تاریک متناوب با پهنای متغیر است **(شکل ۱۷-۴)**. استفاده از تکنیک‌های باندینگ امکان شناسایی خاص هر کروموزوم و تعیین محل دقیق تغییرات ساختمانی را که آنقدر بزرگ باشند تا در طرح باندینگ تغییر ایجاد کنند، فراهم می‌کند (بعداً این موضوع شرح داده می‌شود).

اختلالات عددی[1]

تعداد طبیعی کروموزوم‌های انسان در سلول‌های دیپلوئید ۴۶ است (یعنی ۲ تا از هر ۲۲ کروموزوم اتوزوم و ۲ عدد کروموزوم جنسی، ۴۶ = ۲n). هر مضرب صحیحی از عدد هاپلوئید (n) را یوپلوئید[2] می‌گویند. اعداد کروموزومی مثل ۳n و ۴n را پلی‌پلوئیدی[3] می‌گویند. پلی‌پلوئیدی در جنین معمولاً منجر به سقط خود به خود می‌گردد. هر عددی که مضرب صحیحی از n نباشد آنوپلوئیدی[4] نامیده می‌شود. علت اصلی آنوپلوئیدی، جدا نشدن کروموزوم‌های جفت همولوگ در تقسیم اول میوز یا عدم جداشدن کروماتیدهای خواهری در طی تقسیم دوم میوز در گامت است. حالت دوم می‌تواند در میتوز سلول‌های سوماتیک هم رخ بدهد و دو سلول آنوپلوئید تولید کند. جفت نشدن کروموزوم‌های هومولوگ و به دنبال آن دسته‌بندی تصادفی (تأخیر آنافاز) هم می‌تواند باعث آنوپلوئیدی شود.

وقتی که جدا نشدن کروموزوم‌ها در زمان میوز رخ می‌دهد، گامت‌های تشکیل شده یک کروموزوم اضافی (n+1) یا کم (n-1) دارند. لقاح یافتن چنین گامت‌هایی با گامت‌های طبیعی باعث تولید دو نوع زیگوت می‌شود: تری‌زومی با یک کروموزوم اضافی (2n+1) یا مونوزومی (2n-1). مونوزومی یک

1- Numeric abnormalites
2- Euploid
3- Polyploid
4- Aneuploid



شکل ۱۷-۴. کاریوتیپ با باندینگ G یک مرد طبیعی (46,XY). همچنین، الگوی باندینگ کروموزوم X همراه با نام‌گذاری بازوها، ناحیه‌ها و باندها و زیرباندها نشان داده شده است.

کروموزوم اتوزوم با حیات منافات دارد، در حالی که تری‌زومی برخی اتوزوم‌ها یا مونوزومی کروموزوم‌های جنسی با رشد و تکامل در بدو تولد سازگار است و در موارد تری‌زومی ۲۱، بقا تا بزرگسالی رخ می‌دهد.

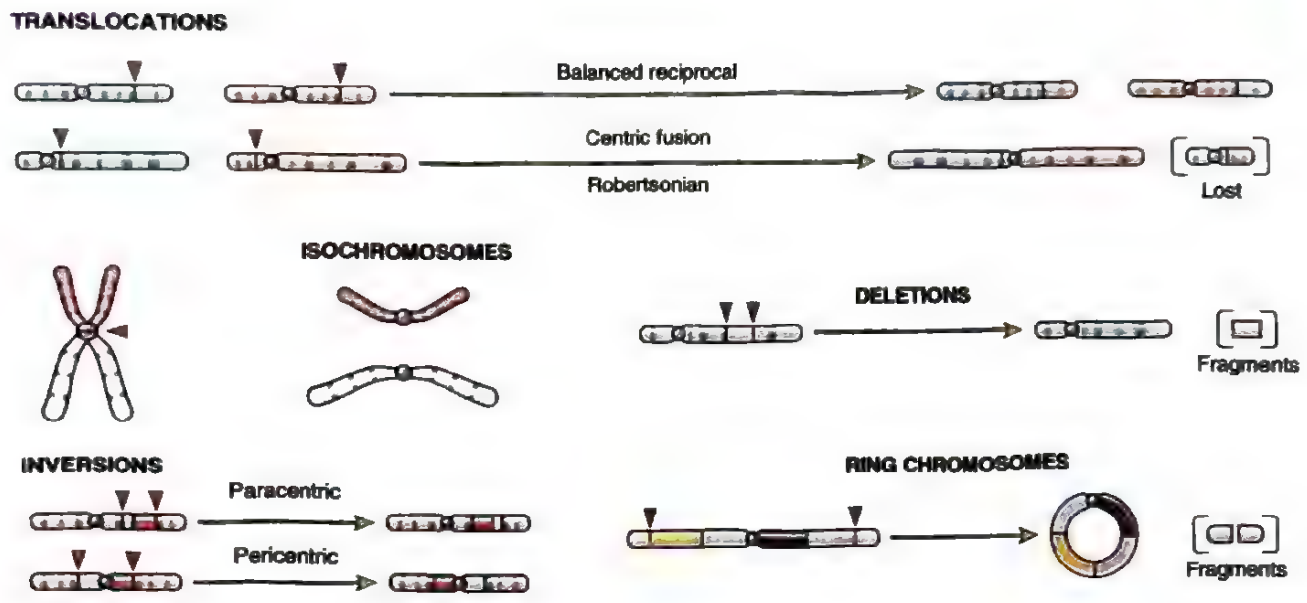
موزائیسم عبارتی است که برای توصیف وجود دو یا بیشتر از جمعیت‌های سلولی با اجزاء متفاوت کروموزومی در یک فرد به کار می‌رود. بسته به شرایط تعداد کروموزومی، جدا نشدن کروموزوم‌ها در میتوز، در مراحل بعد از تشکیل زیگوت، باعث تولید یک سلول دختر تری‌زومی و یک سلول دختر مونوزومی می‌شود و نسل‌های بعدی این سلول‌ها باعث ایجاد موزائیسم می‌گردند. همان طور که بعداً شرح داده می‌شود، موزائیسم در کروموزوم‌های جنسی شایع است، امّا در کروموزوم‌های اتوزوم شایع نمی‌باشد.

اختلالات ساختاری

تغییرات ساختاری در کروموزوم‌ها به طور مشخص، ناشی از شکسته‌شدن کروموزومی است و به دنبال آن فقدان یا بازآرایی ماده حاصله رخ می‌دهد. چنین تغییراتی اغلب با استفاده از علامت اختصاری سیتوژنتیک نام‌گذاری می‌شود که در آن p (پتی[1]) نشان‌دهنده بازوی کوتاه و q نشان‌دهندهٔ بازوی بلند کروموزوم است. سپس هر بازو به ناحیه‌های شماره‌دار (۱، ۲، ۳ و الی آخر) از سانترومر به سمت خارج تقسیم‌بندی شده و در داخل هر ناحیه، باندها به ترتیب عدد مرتب می‌شوند (**شکل ۱۷-۴**). بنابراین، 2q34 نشان‌دهندهٔ کروموزوم ۲، بازوی بلند، ناحیه ۳، باند ۴ است. الگوهای بازآرایی کروموزومی بعد از شکست (**شکل ۱۸-۴**) به صورت زیر می‌باشد:

- جابجایی[2] به معنی انتقال قسمتی از یک کروموزوم به کروموزوم دیگر است. این فرآیند اغلب دوطرفه است (یعنی قطعات بین دو کروموزوم مبادله می‌شوند). در اختصار نویسی ژنتیکی، جابجایی را با t و به دنبال آن کروموزوم‌های درگیر را به ترتیب شماره آنها، نشان می‌دهند - برای مثال 46,XX, t(2;5) (q31, p14) نشان‌دهندهٔ جابجایی دوطرفه بین بازوی بلند (q) کروموزوم ۲ در ناحیه ۳ و باند ۱ و بازوی کوتاه کروموزوم ۵، ناحیه ۱ و باند ۴ است. زمانی که تمام قطعات شکسته شده به طور کامل

1- Petit
2- Translocation



شکل ۱۸-۴. انواع بازآرایی کروموزومی.

مبادله شوند، جابجایی دوطرفهٔ متعادل حاصل از آن (شکل ۱۸-۴) برای فرد ناقل که دارای تعداد کروموزوم طبیعی و مواد ژنتیکی کامل است، مضر نمی‌باشد. مگر اینکه حداقل یکی از نواحی شکست کروموزومی یک ژن حیاتی را درگیر کند. با این حال در طی گامتوژنز، گامت‌های غیرطبیعی (غیرمتعادل) تشکیل شده و منجر به تولید زیگوت‌های غیرطبیعی می‌شوند. الگوی خاصی از جابجایی که دو کروموزوم آکروسنتریک را درگیر می‌کند، جابجایی نوع اتصال مرکزی[1] یا رابرتسونی[2] نامیده می‌شود. به طور مشخص، شکستگی‌ها در مجاورت سانترومر رخ می‌دهند و بازوهای کوتاه هر دو کروموزوم را درگیر می‌کند. انتقال قطعات منجر به تولید یک کروموزوم بسیار بزرگ و یک کروموزوم بی‌نهایت کوچک می‌شود (شکل ۱۸-۴). که این کروموزوم کوچک از بین می‌رود و فرد ناقل دارای ۴۵ کروموزوم می‌شود. از آن جایی که بازوی کوتاه تمام کروموزوم‌های آکروسنتریک، دارای ژن‌های مازاد بر احتیاج (از جمله، ژن‌های RNA ریبوزومی) هستند، چنین فقدانی با حیات فرد سازگاری دارد. با این حال، مشکلات ایجاد شده در طی گامتوژنز، باعث تشکیل گامت‌های غیرمتعادل می‌شود که می‌تواند باعث ایجاد فرزندان بیمار شود.

- ایزوکروموزوم‌ها زمانی ایجاد می‌شوند که یک تبادل همولوگ در DNA، به صورت pericentric (حول مرکزی) بین کروماتیدهای خواهری رخ می‌دهد که باعث ایجاد دو کروموزوم دارای دو بازوی p یا دو بازوی q می‌گردد که یکی از این کروموزوم‌ها دارای ۲ سانترومر است در حالی که دیگری فاقد مرکز است. کروموزوم فاقد مرکز از دست می‌رود و یک کروموزوم که فقط دو بازوی کوتاه یا دو بازوی بلند دارد بر جای می‌ماند. شایع‌ترین ایزوکروموزوم حاضر در تولدهای زنده، شامل بازوی بلند کروموزوم X است و به صورت i(Xq) مشخص می‌شود. در زمان لقاح با گامت دارای یک کروموزوم X طبیعی، مونوزومی برای ژن‌های روی Xp و تریزومی برای ژن‌های روی Xq رخ می‌دهد.
- حذف[3] شامل از دست‌رفتن قسمتی از کروموزوم است. یک شکست منفرد، ممکن است یک قطعه انتهایی را حذف کند. دو شکست بینابینی، با اتصال مجدد قطعات پروگزیمال و دیستال ممکن است باعث از دست‌رفتن یک قطعه وسط شود. قطعه جدا شده‌ای که فاقد سانترومر باشد، تقریباً هرگز دوام ندارد و بنابراین ژن‌های زیادی از بین می‌روند.
- معکوس‌شدن‌ها[4] زمانی رخ می‌دهد که دو شکست بینابینی در یک کروموزوم رخ بدهد و قطعات جدا شده بعد از یک چرخش کامل، در جهت مخالف دوباره به هم متصل شوند.

1- Centric fusion type
2- Robertsonian translocation
3- Deletion
4- Inversion

- **کروموزوم حلقوی**[1] نوعی از حذف‌شدن است. بعد از، از دست‌رفتن قطعاتی از هر انتهای کروموزوم، بازوها به همدیگر وصل شده و تشکیل حلقه می‌دهند.

خصوصیات کلی اختلالات کروموزومی

- اختلالات کروموزومی ممکن است با فقدان (حذف یا مونوزومی)، زیادی (تریزومی)، یا بازآرایی غیرطبیعی (جابجایی) کروموزومی همراه باشد.
- به طور کلی، فقدان مواد کروموزومی نسبت به کسب مواد کروموزومی اضافی، نقایص شدیدتری ایجاد می‌کند.
- زیادی مواد کروموزومی می‌تواند ناشی از یک کروموزوم کامل (مانند آن چه در تریزومی وجود دارد) یا قسمتی از یک کروموزوم (مانند آن چه در جابجایی رابرتسونی وجود دارد) باشد.
- عدم توازن کروموزوم‌های جنسی (زیادی یا فقدان آنها) نسبت به عدم توازن‌های مشابه اتوزومی بسیار بهتر تحمل می‌شود.
- اختلالات کروموزوم جنسی اغلب مشکلات خفیفی تولید می‌کنند که گاهی در زمان تولد شناسایی نمی‌شوند. ناباروری یک تظاهر شایع است که نمی‌تواند تا دوران بلوغ تشخیص داده شود.
- در اغلب موارد، اختلالات کروموزومی ناشی از تغییرات جدید هستند (یعنی والدین طبیعی هستند و خطر رخداد مجدد در خواهران یا برادران فرزند مبتلا پایین است). شکل با جابجایی سندرم داون (جلوتر توضیح داده می‌شود) یک استثنای مهم ولی غیرشایع این اصل را نشان می‌دهد.

بعضی مثال‌های خاص بیماری‌هایی که در کاریوتایپ خود تغییر دارند، در مبحث بعد توضیح داده شده‌اند.

اختلالات سیتوژنتیک در اتوزوم‌ها

سه تریزومی اتوزومی (۲۱، ۱۸ و ۱۳) و یک سندرم حذف (با تأثیر بر 22q)، به خاطر فراوانی کافی، ارزش توجه بیشتر دارند.

تریزومی ۲۱ (سندرم داون)

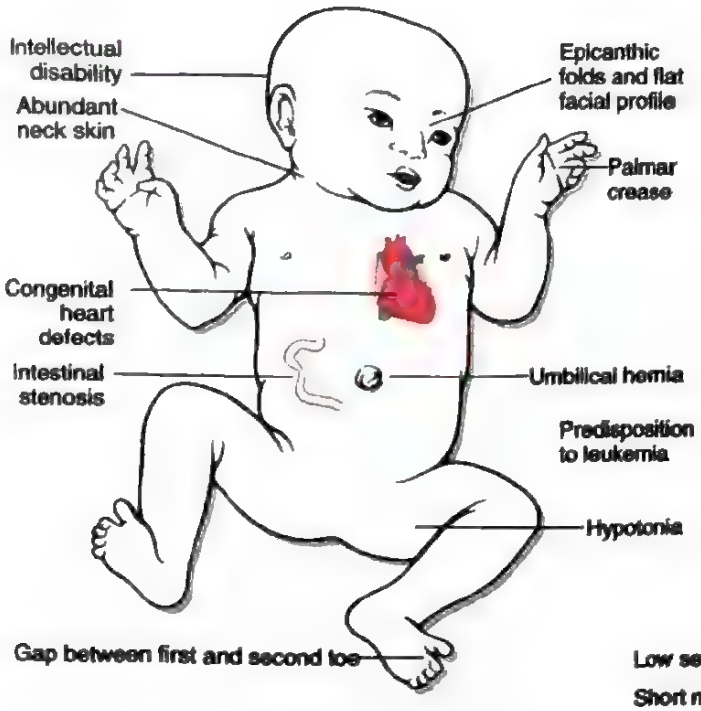
سندرم داون، که با نسخه اضافه کروموزوم ۲۱ مشخص می‌شود، شایع‌ترین اختلال کروموزومی است (شکل ۱۹-۴). تقریباً ۹۵٪ افراد مبتلا، تریزومی ۲۱ دارند، بنابراین شمارش کروموزومی آنها ۴۷ است. همان طور که قبلاً گفته شد، شایع‌ترین علت تریزومی ۲۱ و بنابراین شایع‌ترین علت سندرم داون، جدا نشدن در میوز است. والدین چنین کودکانی طبیعی هستند. سن مادر تاثیری قوی بر بروز سندرم داون دارد. در زنان زیر ۲۰ سال، ۱ مورد در هر ۱۵۵۰ تولد زنده رخ می‌دهد، در حالی که در زنان بالای ۴۵ سال ۱ مورد در هر ۲۵ تولد زنده است. ارتباط با سن مادر، نشان‌دهندهٔ آن است که در اغلب موارد، جدا نشدن کروموزوم ۲۱ در میوز، در تخمک رخ می‌دهد. در واقع، در ۹۵٪ بیماران، کروموزوم اضافی منشأ مادری دارد. علت استعداد بالای تخمک به جدا نشدن در صورت سن بالای مادر، به طور کامل شناخته نشده است. در مواردی که کروموزوم اضافی منشأ پدری دارد، هیچ تأثیری که مرتبط با سن پدر باشد، یافت نشده است.

تقریباً در ۴ درصد همهٔ بیماران دچار تریزومی ۲۱، ماده اضافی کروموزوم به صورت جابجایی بازوی بلند کروموزوم ۲۱ به کروموزوم ۲۲ یا ۱۴ است. این موارد اغلب (ولی نه همیشه) به صورت خانوادگی هستند و کروموزوم جابجا شده، از یکی از والدین که به طور مشخص ناقل یک جابجایی رابرتسونی است، به ارث رسیده است. حدود ۱ درصد بیماران دچار تریزومی ۲۱، موزائیک هستند و معمولاً مخلوطی از سلول‌های ۴۶ و ۴۷ کروموزومی دارند. این حالت ناشی از عدم جداشدن کروموزوم ۲۱ در طی میتوز، در مراحل اولیهٔ تشکیل جنین است. در چنین مواردی، تظاهرات بالینی متغیر و خفیف‌تر است و به درصد سلول‌های غیرطبیعی بستگی دارد.

نماهای بالینی تشخیصی این وضعیت ـ نیم‌رخ مسطح صورت، شیارهای پلکی مایل و چین‌های اپی‌کانتی (شکل ۱۹-۴) ـ معمولاً حتی در زمان تولد حضور دارند. سندرم داون یکی از علل اصلی عقب‌ماندگی ذهنی شدید است؛ تقریباً ۸۰٪ آنها، IQ بین ۲۵ تا ۵۰ دارند. در مقابل، بعضی موزائیک‌های مبتلا به سندرم داون تغییرات فنوتیپی خفیفی داشته و اغلب هوش میانگین طبیعی یا نزدیک به طبیعی دارند. علاوه بر ناهنجاری‌های فنوتیپی و عقب‌ماندگی ذهنی که قبلاً ذکر شد، نماهای بالینی دیگر هم سزاوار توجه می‌باشند:

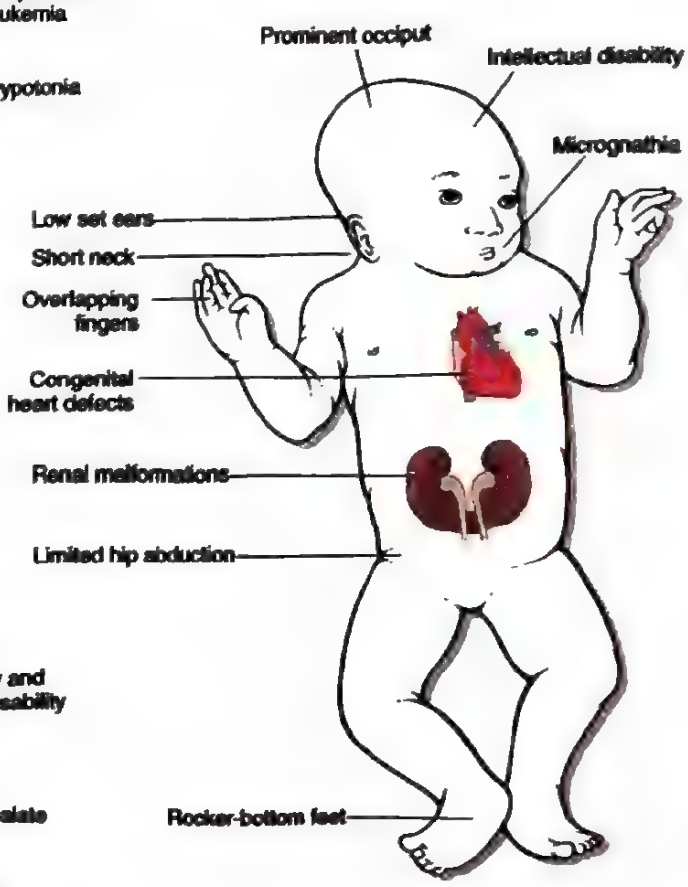
- تقریباً ۴۰ درصد بیماران دچار تریزومی ۲۱، بیماری قلبی مادرزادی دارند که نقایص شایع‌تر در بالشتک اندوکاردی، شامل نقایص دیواره بین‌دهلیزی (ASD)، ناهنجاری‌های دریچه دهلیزی بطنی و نقایص دیواره

1- Ring chromosome



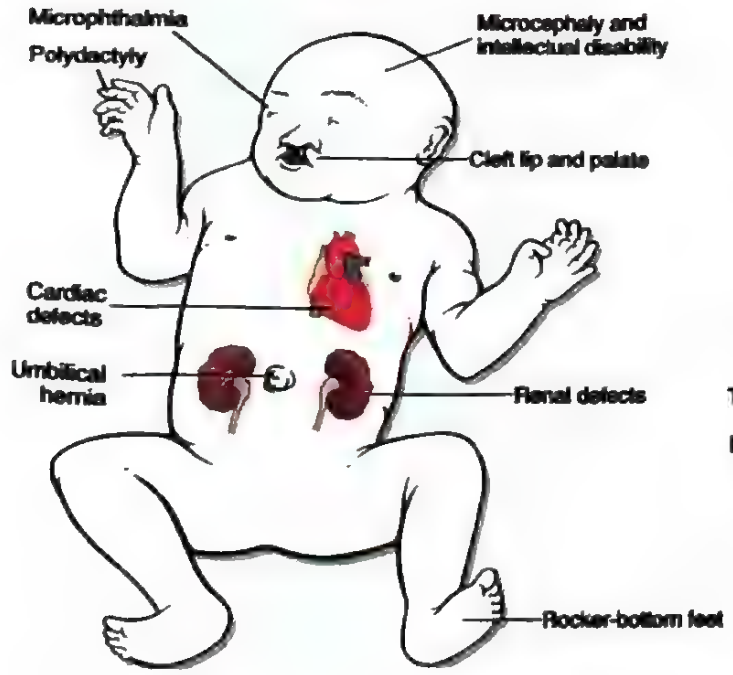
TRISOMY 21: DOWN SYNDROME

Incidence: 1 in 700 births
Karyotypes:
Trisomy 21 type: 47,XX, +21
Translocation type: 46,XX,der(14;21)(q10;q10),+21
Mosaic type: 46,XX/47,XX, +21



TRISOMY 18: EDWARDS SYNDROME

Incidence: 1 in 8000 births
Karyotypes:
Trisomy 18 type: 47,XX, +18
Mosaic type: 46,XX/47,XX, +18



TRISOMY 13: PATAU SYNDROME

Incidence: 1 in 15,000 births
Karyotypes:
Trisomy 13 type: 47,XX, +13
Translocation type: 46,XX,+13,der(13;14)(q10;q10)
Mosaic type: 46,XX/47,XX, +13

شکل ۱۹-۴. نماهای بالینی و کاریوتیپ‌های سه تا از شایع‌ترین تریزومی‌های اتوزوم. اگرچه کاریوتایپ XX نشان داده شده است، افراد ممکن است کاریوتایپ XY داشته باشند.

بین‌بطنی (VSD) می‌باشد (فصل ۹). مشکلات قلبی مسئول اغلب مرگ‌ها در شیرخوارگی و اوایل خردسالی است. مالفورماسیون‌های متعدد دیگر مثل آترزی مری و رودهٔ کوچک، نیز شایعند.

- کودکان مبتلا به تریزومی ۲۱، خطر افزایش یافته ۱۰ تا ۲۰ برابر برای ابتلا به لوسمی حاد دارند. هر دو لوسمی‌های لنفوبلاستیک حاد و لوسمی‌های میلوئیدی حاد رخ می‌دهند (فصل ۱۰).
- در واقع تمام بیماران مبتلا به تریزومی ۲۱ بالای ۴۰ سال، دچار تغییرات نوروپاتولوژیک مشخصهٔ بیماری آلزایمر، یک اختلال دژنراتیو مغز، می‌شوند (فصل ۲۱).
- بیماران مبتلا به سندرم داون پاسخ‌های ایمنی غیرطبیعی نشان می‌دهند که آنها را مستعد ابتلا به عفونت‌های جدی به خصوص در ریه‌ها و به خودایمنی تیروئید می‌کند (فصل ۲۰). با وجود اینکه ناهنجاری‌های زیادی، مخصوصاً مؤثر بر عملکرد سلول T، گزارش شده، ولی اساس این اختلالات ایمونولوژیک روشن نیست.
- علاوه بر آن ناهنجاری‌های درگیرکننده ارگان‌های مختلف با شیوع بیشتری در افراد مبتلا به سندرم داون نسبت به جمعیت طبیعی اتفاق می‌افتد. این ناهنجاری‌ها عبارتند از: بیماری‌های گوارشی (تنگی روده‌ای و بیماری هیرشپرونگ) بیماری‌های چشمی (کاتاراکت و اختلالات انکساری)، نقص شنوایی، سرعت رشد کم و ناهنجاری‌های اورولوژیک (کریپتورکیدیسم و هایپوسپادیاس).

علی‌رغم همهٔ این مشکلات، بهبود مراقبت پزشکی، طول عمر بیماران تریزومی ۲۱ را افزایش داده است. اخیراً متوسط سن مرگ در ۶۰ سالگی است (در سال ۱۹۸۳، ۲۵ سال بوده است). گرچه کاریوتایپ سندرم داون دهه‌هاست که شناخته شده، اساس مولکولی این بیماری هنوز مبهم مانده است. ژن‌های متعددی بر روی کروموزوم ۲۱ دخیل دانسته شده‌اند مانند ژن پیش‌ساز آمیلوئید B که با بیماری آلزایمر مرتبط است. علاوه بر این، تنظیم ژن‌ها توسط میکرو RNAها و RNAهای طویل غیرکدکننده در پاتوژنز بیماری دخالت دارد ولی رابطه علیتی هیچ کدام از آنها هنوز مشخص نشده است. چندین تست غربالگری پیش از تولد برای تشخیص تریزومی ۲۱ استفاده می‌شود. این تست‌ها شامل اندازه‌گیری سطح β-HCG (افزایش در سندرم داون)، پروتئین پلاسمایی A همراه با بارداری (PAPP) (کاهش در سندرم داون) هستند. هم‌چنین از بررسی اولتراسونیک چین‌های nucal نیز استفاده می‌شود. PAPP توسط سلول‌های سن‌سیشیوتروفوبلاست ترشح می‌شود و سطح پایین آن بیانگر عملکرد ضعیف جفت است. اساس افزایش β-HCG در سندرم داون مشخص نیست.

پیشرفت‌های زیادی در تشخیص مولکولی قبل از تولد سندرم داون صورت گرفته است. حدود ۵٪ تا ۱۰٪ از محتوای کل DNA آزاد در خون مادر، از جنین مشتق شده است و می‌تواند با شاخص‌های ژنتیکی پلی‌مورفیک شناسایی گردد. با استفاده از تعیین توالی نسل جدید، دوز ژنی ژن‌های مرتبط با کروموزوم ۲۱ در DNA جنین را می‌توان با دقت بالایی تعیین نمود. این روش به عنوان یک روش غیرتهاجمی حساس و اختصاصی («بیوپسی مایع»[1]) برای تشخیص قبل از تولد تریزومی ۲۱ و نیز سایر تریزومی‌ها ظهور کرده است. امروزه، تمام موارد تشخیص داده شدهٔ تریزومی ۲۱ با این آزمایشات غربالگری یا بیوپسی‌های مایع، توسط آزمایشات سیتوژنتیک متداول روی سلول‌های جنینی به دست آمده با آمنیوسنتز، تأیید می‌شوند.

سندرم حذف 22q11.2

سندرم حذف 22q11.2 شامل طیفی از اختلالات است که در اثر یک حذف بینابینی کوچک در باند ۲۲q11 روی بازوی بلند کروموزوم ۲۲ رخ می‌دهد. نماهای بالینی این سندرم شامل بیماری قلبی مادرزادی درگیرکننده مسیرهای خروجی جریان خون از قلب، اختلالات کام، بدشکلی صورت، تأخیر در تکامل، هیپوپلازی تیموس همراه با اختلال در ایمنی با واسطه سلول‌های T (فصل ۵) و هیپوپلازی پاراتیروئید که باعث هیپوکلسمی می‌شود (فصل ۱۸)، است. در گذشته عقیده بر این بود که این تابلوی بالینی، نشان‌دهندهٔ دو اختلال مختلف است: سندرم دی‌ژرژ و سندرم ولوکاردیوفاسیال[2]. با این وجود، امروزه مشخص شده است که هر دوی اینها در اثر حذف در 22q11.2 ایجاد می‌شود. تصور بر این است که تغییرات در اندازه و محل حذف، مسؤول تظاهرات بالینی متغیر در این‌هاست. زمانی که نقص ایمنی سلول T و هیپوکلسمی نمای غالب باشد، گفته می‌شود که بیمار سندرم دی‌ژرژ دارد؛ در حالی که بیماران دچار سندرم ولوکاردیوفاسیال دارای نقص ایمنی خفیف همراه با نقایص قلبی و بدشکلی‌های واضح هستند. علاوه بر این

1- liquid biopsy
2- Velocardiofacial syndrome

ناهنجاری‌ها، بیماران دچار حذف در 22q11.2 در معرض خطر بالای ابتلا به اسکیزوفرنی و اختلال دو قطبی می‌باشند. در واقع، تخمین زده می‌شود که اسکیزوفرنی در حدود ۲۵٪ از بالغین مبتلا به این سندرم ایجاد می‌شود. برعکس، حذف‌های این ناحیه، می‌تواند در ۲٪ تا ۳٪ افراد مبتلا به اسکیزوفرنی با شروع در کودکی یافت شود. اساس مولکولی این سندرم کاملاً شناخته نشده است زیرا ناحیه درگیر در کروموزوم ۱۱، ژن‌های بسیاری را کد می‌کند. که بعضی کد کننده پروتئین و مابقی RNAهای غیر کدشونده (تنظیمی) هستند.

تشخیص این بیماری می‌تواند با زمینه بالینی، مورد شک قرار گیرد ولی فقط توسط شناسایی حذف، معمولاً با روش هیبریدیزاسیون در جای فلورسانس (FISH)، این تشخیص تأیید می‌گردد **(شکل ۴-۴۱B را ببینید).**

اختلالات سیتوژنتیک در کروموزوم‌های جنسی

تعدادی از کاریوتیپ‌های غیرطبیعی با درگیری کروموزوم‌های جنسی، از 45X تا 49XXXXY، با حیات سازگاری دارند. در واقع، افراد مذکری شناخته شده‌اند که از نظر فنوتیپی طبیعی هستند امّا دو یا حتی سه کروموزوم Y دارند. چنین انحرافات شدید کاریوتیپی در کروموزوم‌های اتوزوم دیده نمی‌شود. این انعطاف‌پذیری عمدتاً مربوط به دو عامل است: ۱) لیونیزاسیون[1] کروموزوم X، و ۲) مقدار ناچیز اطلاعات ژنتیکی حمل شده توسط کروموزوم Y. توضیح لیونیزاسیون باید با ماری لیون شروع شود که در سال ۱۹۶۲ پیشنهاد کرد که در زنان فقط یک کروموزوم X، از نظر ژنتیکی فعال است. این غیر فعال‌سازی X در مراحل اولیهٔ زندگی رویانی، تقریباً ۱۶ روز بعد از لقاح رخ می‌دهد. به صورت تصادفی یکی از کروموزوم‌های X پدری یا مادری در هر سلول از رویان در حال تکامل غیرفعال می‌شود. زمانی که این کروموزوم غیر فعال شد، همین کروموزوم X در همهٔ نسل‌های بعدی از این سلول‌ها، غیرفعال می‌ماند. علاوه بر این، همه کروموزوم‌های X غیر از یکی غیر فعال می‌شوند و بنابراین یک زن 48XXXX، فقط یک کروموزوم X فعال دارد. این پدیده علت دو برابر نبودن صفات فنوتیپی کد شده توسط کروموزوم X در افراد مؤنث طبیعی (در مقایسه با افراد مذکر) را توضیح می‌دهد. هم چنین فرضیهٔ لیون توضیح می‌دهد که چرا زنان طبیعی در واقع موزائیک هستند و دارای دو دسته جمعیت سلولی هستند که در یک گروه کروموزوم X مادری و در گروه دیگر کروموزوم X پدری فعال است. اساس مولکولی غیرفعال‌شدن X، یک RNAی طویل غیرکدکننده را که به وسیله ژن *XIST* کد می‌شود درگیر می‌نماید. این RNAی غیرکدکننده در هسته باقی می‌ماند، جایی که کروموزوم Xی که از آن رونویسی شده را می‌پوشاند و ژن‌های روی آن کروموزوم را خاموش می‌کند. آلل دیگر *XIST* در X فعال خاموش می‌شود و به ژن‌های کدکننده تنها روی یک کروموزوم X اجازه بیان‌شدن می‌دهد.

اگر چه فرضیهٔ لیون از نظر اصول، صحیح است، این نظریه تغییراتی پیدا کرده است. از همه مهمتر اینکه، فرض اولیه که تمام ژن‌های روی کروموزوم X غیرفعال "خاموش شده‌اند"، صحیح نیست، به طوری که تقریباً ۳۰٪ ژن‌ها روی بازوی کوتاه X و تعداد کمتری (۳٪) روی بازوی بلند X، از غیرفعال‌شدن X می‌گریزند. این مشاهده پیامدهایی بر اختلالات مونوزومی کروموزوم X، یا سندروم ترنر، که بعداً بحث می‌شود، دارد.

کروموزوم‌های Y اضافه، به راحتی تحمل می‌شود چون به نظر می‌رسد تنها اطلاعات شناخته شده‌ای که توسط کروموزوم Y انتقال می‌یابد، مربوط به تمایز جنس مذکر باشد. باید توجه داشت که تعداد کروموزوم‌های X هر چقدر هم که باشد، حضور Y به صورت غیر قابل تغییری، فنوتیپ مذکر را دیکته می‌کند. ژن مربوط به تمایز جنس مذکر (SRY، ناحیه تعیین‌کننده جنسیت کروموزوم Y[2]) بر روی بازوی کوتاه Y قرار دارد.

دو اختلال ناشی از انحرافات کروموزوم‌های جنسی - سندرم کلاین فلتر و سندرم ترنر - به صورت خلاصه شرح داده می‌شود.

سندرم کلاین فلتر

سندرم کلاین فلتر به صورت هیپوگنادیسم مذکر در زمانی که حداقل دو کروموزوم X و یک یا تعداد بیشتری کروموزوم Y وجود دارد، تعریف می‌شود. این سندرم یکی از شایع‌ترین علل هیپوگنادیسم در مردان است. اغلب بیماران 47,XXY هستند. این کاریوتیپ ناشی از جدا نشدن کروموزوم‌های جنسی در طی میوز است. جدانشدن کروموزوم‌های پدری و مادری تقریباً معادل با ایجاد سندرم کلاین‌فلتر است. تقریباً ۱۵ درصد از این بیماران، الگوهای موزائیکی شامل 47,XXY/48,XXXY و 46,XY/47,XXY و

1- Lyonization

2- Sex-determining region of Y chromosome

تفاوت‌هایی در این زمینه نشان می‌دهند. حضور رده 46,XY در موزائیک‌ها معمولاً با بیماری بالینی خفیف‌تر همراه است.

تظاهرات بالینی. سندرم کلاین فلتر با دامنهٔ وسیعی از تظاهرات بالینی همراه است. در برخی افراد فقط به شکل هیپوگنادیسم بروز می‌کند اما اغلب بیماران وضعیت ظاهری مشخص به صورت افزایش فاصله بین کف پا با استخوان عانه‌ای دارند، که باعث ایجاد نمای بدن دراز شده، می‌شود. کاهش موی صورت، بدن و عانه و ژینکوماستی نیز به صورت شایعی دیده می‌شود. اندازهٔ بیضه‌ها به طور واضحی کاهش یافته است و گاهی بزرگ‌ترین قطر آنها ۲ سانتی‌متر است. همراه با آتروفی بیضه، سطح تستوسترون سرم کمتر از حد طبیعی است و سطح گنادوتروپین ادراری (FSH) افزایش یافته است.

تعداد مبتلایان به سندرم کلاین‌فلتر با قدرت باروری، بسیار کم است و اینها احتمالاً موزائیک با نسبت بالایی از سلول‌های 46,XY هستند. ناباروری، ناشی از اختلال در اسپرماتوژنز است که گاهی، تا حد آزواسپرمی کامل می‌باشد. از نظر بافت‌شناسی هیالینیزاسیون توبول‌ها که به شکل ساختارهای شبح مانند در مقطع بافتی مشاهده می‌شود، وجود دارد. در مقابل، سلول‌های لیدیگ به خاطر هیپرپلازی یا افزایش آشکار مربوط به فقدان توبول‌ها غالب هستند.

طیف توانایی‌های شناختی بیماران کلاین‌فیلتر از متوسط تا زیر متوسط همراه با نقص خفیف در مهارت‌های کلامی متغیر است. در بیماران مبتلا به سندرم کلاین فلتر، چندین بیماری شایعتر هستند، که عبارتند از افزایش بروز دیابت نوع ۲ و سندرم‌های متابولیک همراه با مقاومت به انسولین. بیماری‌های قلبی مادرزادی خصوصاً پرولاپس دریچه میترال در حدود ۵۰ درصد از بالغین دیده می‌شود. در این بیماران خطر تومورهای سلول زایای خارج گونادی به ۲۰ تا ۳۰ برابر افزایش می‌یابد که شایع‌ترین آنها تراتوم مدیاستن می‌باشد. به علاوه، سرطان پستان و بیماری‌های خودایمنی مثل لوپوس اریتماتوی سیستمیک با شیوع بیشتری رخ می‌دهند. لازم به ذکر است که ویژگی‌های فیزیکی توصیف شده کاملاً متغیر است. هیپوگنادیسم تنها یافته ثابت است.

سندرم ترنر

سندرم ترنر با هیپوگنادیسم اولیه در افرادی با فنوتیپ مونث، مشخص می‌شود و در اثر مونوزومی نسبی یا کامل در بازوی کوتاه کروموزوم X رخ می‌دهد.

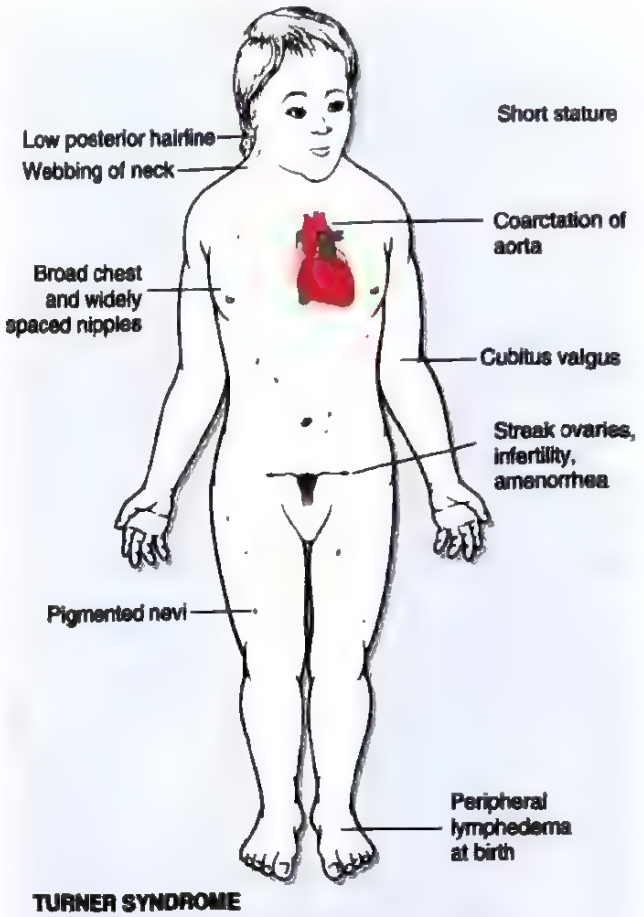
با استفاده از روش‌های سیتوژنتیک معمول سه نوع تغییرات کاریوتایپی می‌تواند در افراد با سندرم ترنر دیده شود.

- تقریباً در ۵۱ درصد از بیماران، تمام کروموزوم *X* از دست رفته است و باعث ایجاد کاریوتیپ 45,X می‌شود. از ۴۳٪ باقیمانده، تقریباً یک سوم (۱۴٪) اختلالات ساختاری کروموزوم X را دارند و دو سوم (۲۹٪) موزائیک هستند.
- نتیجهٔ معمول اختلالات ساختاری کروموزوم *X* مونوزومی نسبی *(partial)* کروموزوم *X* است. این اختلالات ساختاری به ترتیب شیوع عبارتند از: (۱) ایزوکروموزوم بازوی بلند (q10) 46,X,i(X) که منجر به فقدان بازوی کوتاه می‌شود. (۲) حذف قسمت‌هایی از هر دو بازوی کوتاه و بلند که منجر به ایجاد کروموزوم‌های حلقوی می‌شود 46,X,r(X) (۳) حذف قسمت‌هایی از هر دو بازوی کوتاه و بلند 46X,del(Xp) یا 46X,del(Xq).
- بیمارانی که موزائیک هستند یک جمعیت سلولی *45,X* همراه با یک یا چند جمعیت سلولی نرمال یا غیرنرمال از نظر کاریوتیپی دارند. در این حالت کاریوتایپ به صورت‌های زیر خواهد بود: (۱) 45,X/ 46,XX، (۲) 45,X/ 46,XY، (۳) 45,X/ 47,XXX، (۴) 45,X/ 46,X,i(X)(q10)

۱۰-۵٪ افراد با سندرم ترنر موزائیک، دارای توالی کروموزوم Y هستند که به علت وجود یک کروموزوم Y کامل رخ داده است (مثال: 45X/46XY کاریوتایپ) یا قطعاتی از کروموزوم Y با کروموزوم‌های دیگر دچار جابه‌جایی می‌شود. این افراد خطر ایجاد تومور گنادی (گنادوبلاستوما) بیشتری دارند.

تظاهرات بالینی. ویژگی‌های بالینی نمادین همراه با سندرم ترنر 45,X شامل تأخیر رشد که باعث کوتاهی قد غیر طبیعی (زیر صدک سوم) می‌شود؛ تورم پشت گردن در اثر اتساع مجاری لنفاتیک (در شیرخوارگی) که به شکل پردهٔ گردنی[1] در بچه‌های بزرگ‌تر دیده می‌شود؛ خط موی خلفی پایین؛ کوبیتوس والگوس (افزایش زاویهٔ بازوها)؛ قفسه سینه سپر مانند[2] همراه با افزایش فاصلهٔ بین نوک سینه‌ها؛ قوس کامی بلند؛ لنفادم دست‌ها و پاها؛ و تعدادی از ناهنجاری‌های مادرزادی مثل کلیهٔ نعل اسبی، دریچهٔ آئورت دو لتی و کوآرکتاسیون آئورت است (شکل ۲۰-۴).

1- Webbing of the neck 2- Shield like chest



ناهنجاری‌های قلبی - عروقی شایع‌ترین علت مرگ در دوران کودکی است. در دختران نوجوان مبتلا، صفات ثانویهٔ جنسی طبیعی، در نوجوانی ایجاد نمی‌شود؛ دستگاه تناسلی به صورت بچگانه باقی می‌ماند. تکامل پستان‌ها جزئی است و موی عانه‌ای کمی ظاهر می‌شود. اغلب آنها آمنوره اولیه دارند و بررسی ریخت‌شناسی نشانگر تغییر شکل تخمدان‌ها به نوارهای سفیدی از استرومای فیبروی بدون فولیکول است. وضعیت ذهنی این بیماران اغلب در محدودهٔ طبیعی است، امّا نقایص جزئی در پردازش اطلاعات بینایی - فضایی مشاهده شده است. هیپوتیروئیدیسم ناشی از اتوآنتی‌بادی‌ها، به خصوص در زنانی که ایزوکروموزوم Xp دارند، به صورت شایع دیده می‌شود. در ۵۰ درصد آنها هیپوتیروئیدی بالینی نیز ایجاد می‌گردد. در بیماران بزرگسال، ترکیب قد کوتاه و آمنوره اولیه باید شک قوی به سندرم ترنر را ایجاد کند. این نکته حائز اهمیت است که به تفاوت‌های کاریوتایپی که با سندرم ترنر همراهی دارد توجه شود، چون مسئول تفاوت‌های چشمگیری در فنوتایپ است. برخلاف بیماران دچار مونوزومی X، آنهایی که موزائیک هستند یا دارای واریانت‌های حذفی می‌باشند یافته‌های فنوتیپی اندکی دارند و ممکن است فقط با آمنوره اولیه تظاهر پیدا کنند. تشخیص با کاریوتایپ انجام می‌شود.

پاتوژنز. پاتوژنز مولکولی سندرم ترنر به طور کامل شناخته نشده است، ولی مطالعاتی شروع شده‌اند تا بعضی شفاف‌سازی‌ها را انجام دهند. چنانچه پیش‌تر ذکر شد، هر دو کروموزوم X در طول تخمک‌سازی فعال باقی مانده و برای تکامل طبیعی تخمدان‌ها ضروری‌اند. در طول تکامل طبیعی جنین، تخمدان‌ها حاوی ۷ میلیون اووسیت هستند. اووسیت‌ها به تدریج از بین می‌روند، به طوری که در منارک (اولین قاعدگی)، تعداد آنها به ۴۰۰ هزار تقلیل یافته و زمان یائسگی کمتر از ۱۰ هزار عدد باقی می‌مانند. در سندروم ترنر، تخمدان‌های جنین در مراحل اولیهٔ امبریوژنز به طور طبیعی ایجاد می‌شود، ولی غیاب کروموزوم X دوم منجر به از دست‌رفتن تسریع شده اووسیت‌ها شده، که تا ۲ سالگی کامل می‌شود. بنابراین، "منوپاز پیش از منارک" (یائسگی پیش از قاعدگی) رخ می‌دهد و تخمدان‌ها تبدیل به نوارهای فیبروز آتروفیک می‌شوند که از تخمک‌ها و فولیکول‌ها خالی است (تخمدان‌های نواری[1]).

به علت اینکه بیماران مبتلا به سندروم ترنر، ناهنجاری‌های دیگری (غیرگنادی) نیز دارند، تصور می‌شود بعضی ژن‌هایی که برای رشد طبیعی و تکامل بافت‌های سوماتیک لازمند، نیز باید روی کروموزوم X مستقر باشند. در میان ژن‌هایی که در فنوتیپ ترنر دخیلند، ژن هومئوباکس کوتاه قدی *(SHOX)* در موقعیت Xp22.33 وجود دارد. این ژن، یکی از ژن‌هایی است که در هر دو کروموزوم X، فعال باقی می‌ماند و در داشتن یک همولوگ فعال روی بازوی کوتاه کروموزوم Y، منحصر به فرد است. بنابراین، هم مردان و هم زنان طبیعی دو نسخهٔ فعال از این ژن دارند. از دست رفتن یک کپی *SHOX* باعث ایجاد کوتاه‌قدی می‌شود. در واقع، حذف ژن *SHOX* در ۲٪ تا ۵٪ بچه‌های با قد کوتاه ولی سالم از سایر جهات مشاهده شده است. اگرچه، از دست رفتن یک کپی *SHOX* می‌تواند نقص رشد در سندرم ترنر را توضیح دهد، نمی‌تواند سایر ویژگی‌های بالینی مهم مثل ناهنجاری‌های قلبی و اختلالات اندوکرین را توجیه

1- Streak ovary

کند. واضحاً، ژن‌های متعدد دیگری روی کروموزوم X نیز درگیر هستند.

اختلالات تک ژنی با الگوی توارث غیر معمول

سه گروه از بیماری‌های ناشی از جهش در یک ژن منفرد، از قوانین مندلی وراثت پیروی نمی‌کنند:

- بیماری‌های ناشی از جهش‌های تکرار سه گانه
- بیماری‌های ناشی از جهش در ژن‌های میتوکندری
- بیماری‌های همراه با تغییر نواحی نشان‌گذاری شده ژنومی

جهش‌های تکرار سه گانه

سندرم X شکننده (FXS)

سندرم X شکننده سردستهٔ بیماری‌هایی است که در آنها جهش عامل بیماری، در یک توالی تکرار شونده طولانی از سه نوکلئوتید رخ می‌دهد. سایر مثال‌های بیماری‌های همراه با جهش‌های تکرار سه نوکلئوتیدی، شامل بیماری هانتینگتون و دیستروفی عضلانی و انواع مختلف آتاکسی نخاعی- مخچه‌ای می‌باشند. این نوع از جهش، در حال حاضر به عنوان عامل حدود ۵۰ بیماری شناخته شده است و همه اختلالاتی که تاکنون کشف شده‌اند با تغییرات نورودژنراتیو همراهی دارند. در هر یک از این اختلالات، تقویت ژنی ردیف‌های سه‌گانهٔ نوکلئوتیدی خاص در درون ژن، عملکرد آن را مختل می‌نماید. جنبه‌های منحصر به فرد و خاصی از جهش‌های تکرار سه نوکلئوتیدی که بعداً شرح داده می‌شود، مسؤول الگوی توارث غیرمعمول در بیماری‌های مربوطه است.

سندرم X شکننده (FXS) شایع‌ترین بیماری ژنتیکی عامل عقب‌ماندگی در مردان و در مجموع دومین عامل شایع بعد از سندرم داون، می‌باشد. این بیماری حاصل جهش گسترش یابندهٔ سه نوکلئوتیدی در ژن عقب‌ماندگی ذهنی خانوادگی *(FMR1)* است. فراوانی آن ۱ در ۱۵۵۰ برای مردان و ۱ در ۸۰۰۰ برای زنان می‌باشد. اگرچه جهش گسترش یابنده FMR1 به صورت اولیه در سندرم X شکننده کشف شد در حال حاضر در دو بیماری دیگر نیز این جهش شناخته شده است: سندرم آتاکسی/ لرزش مرتبط با کروموزوم X شکننده و نارسایی اولیهٔ تخمدان مرتبط با X شکننده.

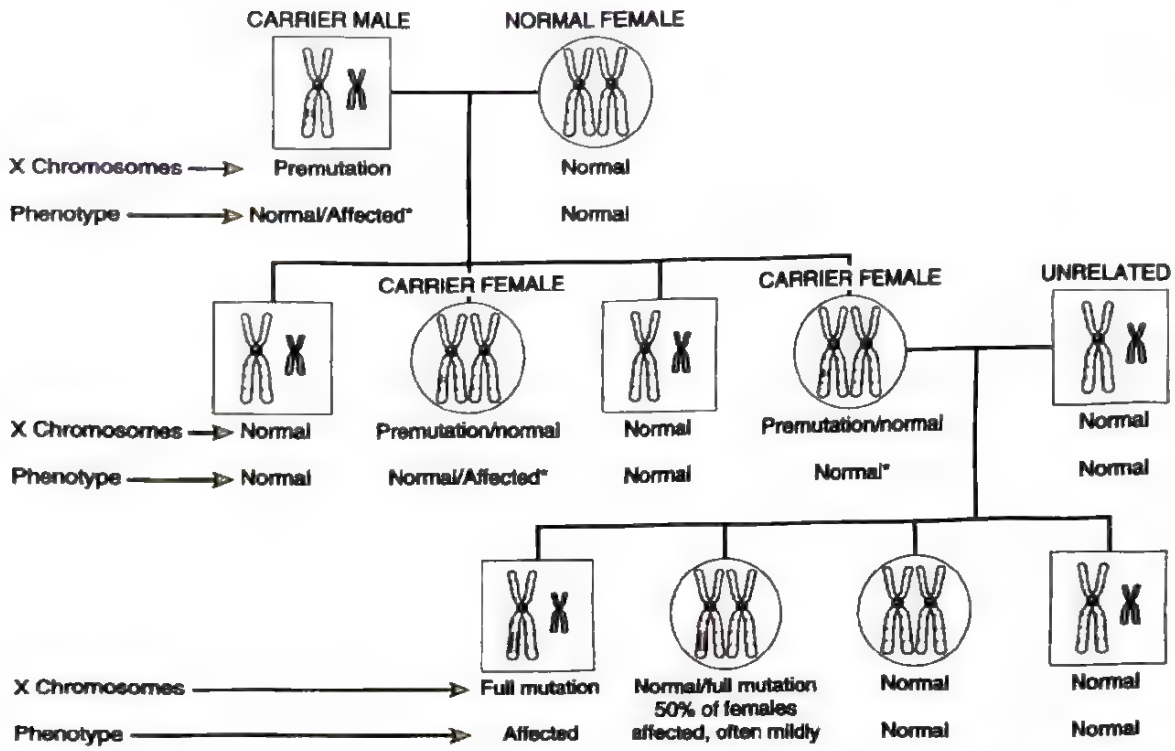
این سندرم، نامش را از نمای کاریوتیپ کروموزوم X در روش اصلی تشخیص، می‌گیرد. کشت سلول‌های بیمار در یک محیط عاری از فولات به طور ویژه، یک رنگ‌آمیزی ناپیوسته یا تنگی در بازوی بلند کروموزوم X را نشان می‌دهند. این روش، اکنون توسط آنالیز میزان تکرار سه‌گانه بر پایه DNA، جایگزین شده است. مردان مبتلا از نظر بالینی دچار عقب‌ماندگی ذهنی شدید هستند. فنوتیپ ظاهری شاخص شامل صورت دراز با فک تحتانی بزرگ، گوش‌های بزرگ رو به بیرون و بیضه‌های بزرگ (ماکروارکیدیسم) است. مفاصل دارای قابلیت بارشدن بیش از حد، قوس کامی بلند و پرولاپس دریچه میترال در برخی بیماران دیده می‌شود که شبیه بیماری‌های بافت همبند می‌باشد. اگر چه این اختلالات مشخصهٔ سندرم X شکننده هستند ولی همیشه وجود ندارند و ممکن است کاملاً جزئی باشند. تنها اختلال ظاهری مشخصی که حداقل در ۹۰ درصد از مردان دچار سندرم X شکننده بعد از بلوغ می‌توان شناسایی کرد، ماکروارکیدیسم[1] است.

علاوه بر ناتوانی ذهنی، تظاهرات نورولوژیک و عصبی روان‌شناختی در بیماران سندرم X شکننده دیده شده است. آنها شامل تشنج در ۳۰٪ موارد می‌باشد. رفتارهای خشن در ۹۰٪ موارد و طیف بیماری اوتیسم و اضطراب و بیش‌فعالی نیز در این بیماران دیده می‌شود.

مانند تمام اختلالات وابسته به X، این بیماری، به طور غالب مردان را مبتلا می‌کند. با این حال آنالیز شجره‌نامه‌های متعدد، بعضی الگوهای انتقال را آشکار کرده‌اند که در سایر اختلالات وابسته به X مغلوب، معمول نیستند (**شکل ۲۱-۴**). اینها شامل موارد زیر هستند:

- مردان ناقل: تقریباً ۲۰ تا ۵۰٪ مردان که براساس آنالیز شجره‌نامه و تست‌های مولکولی ناقل گسترش سه نوکلئوتیدی در ژن *FMR1* هستند تظاهرات عصبی شاخص را نشان نمی‌دهند. از آنجا که ناقلین مذکر صفت ابتلا را از طریق دختران به ظاهر سالم خود به نوه‌های مبتلا انتقال می‌دهند به آنها مردان سالم انتقال دهنده گفته می‌شود.
- زنان مبتلا: تقریباً ۲۰٪ از زنان ناقل با جهش X شکننده روی یک کروموزوم، تحت تأثیر قرار می‌گیرند (ناتوانی ذهنی یا سایر تظاهرات بالینی ذکر شده در زیر) عددی که بسیار از سایر بیماری‌های وابسته به X مغلوب بیشتر است.

1- Macroorcidism



شکل ۲۱-۴. شجره‌نامه سندرم X شکننده. کروموزوم‌های X و Y نشان داده شده‌اند. توجه کنید که در نسل اول، تمام پسرها طبیعی و تمام دخترها ناقل (دارای پیش‌جهش) هستند. در طی اووژنز در زن ناقل، پیش جهش به جهش کامل تبدیل می‌گردد؛ بنابراین، در نسل بعدی، تمام مردهایی که X با جهش کامل را ارث برده‌اند، مبتلا هستند. به هر حال، تنها ۵۰٪ زنانی که جهش کامل را به ارث برده‌اند تنها به صورت خفیف‌تر، مبتلا می‌شوند. همان‌طور که در متن ذکر شده، ۵۰٪ مردان ناقل دچار سندرم آتاکسی / لرزشی هستند و ۲۰٪ زنان ناقل دچار نارسایی زودرس تخمدان می‌گردند.

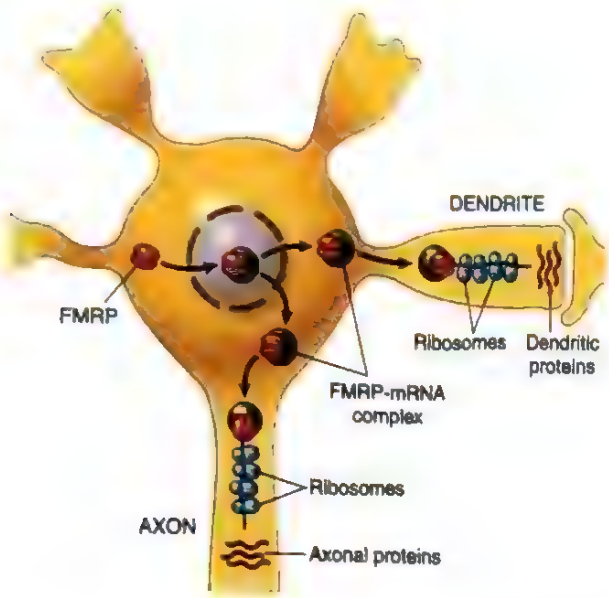
- **انتظار وقوع** *(anticipation)*: این لغت به پدیده‌ای اطلاق می‌گردد که به موجب آن خصوصیات بالینی سندروم X شکننده با هر تجدید نسلی بدتر می‌شود، به طوری که جهش، در طی انتقال از یک مرد به نوه مذکرش و همین طور در نسل‌های بعدی آسیب‌رسان‌تر می‌شود.
- علاوه بر این پیچیدگی‌ها، مطالعات جدید نشان داده است که گروهی از ناقلین مرد و زن از نظر فنوتیپی و مکانیسم بیماری، دارای بیماری مجزای خاصی به نام سندرم آتاکسی/ لرزش وابسته به X شکننده و نارسایی اولیه تخمدان مرتبط با X شکننده می‌گردند.

این خصوصیات غیرمعمول FXS به ماهیت دینامیک جهش نسبت داده می‌شوند. در جمعیت طبیعی تعداد تکرارهای توالی CGG در ژن *FMR1* کم و به طور متوسط ۲۹ بار است، اما افراد مبتلا ۲۰۰ تا ۴۰۰۰ تکرار دارند. عقیده بر این است که این جهش‌ها که «جهش‌های کامل» نامیده می‌شوند، از مرحله واسط پیش جهشی[1] منشأ می‌گیرند که با ۵۲ تا ۲۰۰ تکرار CGG شناسایی می‌شود. افراد مؤنث و مذکر ناقل، دارای پیش جهش‌ها هستند. در جریان اووژنز[2] (اما نه اسپرماتوژنز)، پیش جهش‌ها می‌توانند با تقویت ژنی بیشتر تکرارهای CGG، به جهش کامل تبدیل شوند و بعد به هر دوی فرزندان دختر و پسر فرد مؤنث ناقل منتقل شوند. این مشاهدات، توصیفی را در جهت درک علت عدم ابتلای برخی مذکرهای ناقل (به علت داشتن پیش جهش‌ها) و ابتلای برخی مؤنث‌های ناقل (به علت به ارث‌بردن جهش‌های کامل) فراهم می‌سازد.

پاتوژنز. اساس مولکولی سندرم X شکننده به خاموشی محصول ژن *FMR1*، پروتئین عقب‌ماندگی ذهنی خانوادگی (FMRP)، مربوط می‌شود. ژن *FMR1* طبیعی حاوی تکرارهای CGG در ناحیهٔ ترجمه نشدهٔ ′۵ خود می‌باشد. وقتی تعداد تکرارهای سه‌نوکلئوتیدی در ژن *FMR1* فراتر از ۲۳۰ می‌رود،

1- Premutations
2- Oogenesis

DNA ناحیه ′۵ ژن شامل ناحیهٔ پیش‌برندهٔ آن به صورت غیرمعمول متیله می‌شود که این امر منجر به سرکوب رونویسی *FMR1* می‌گردد. FMRP به صورت وسیعی در بافت‌های طبیعی بروز می‌کند، اما در مغز و بیضه سطح بالاتری دارد. FMRP یک پروتئین متصل به RNA است که از سیتوپلاسم به هسته منتقل شده و در آن جا به mRNAهای اختصاصی متصل می‌گردد و آنها را به آکسون‌ها و دندریت‌ها منتقل می‌کند **(شکل ۲۲-۴)**. مجموعهٔ FMRP-mRNA در سیناپس‌ها نقش حیاتی خود را در تنظیم ترجمهٔ mRNAهای خاص که در کنترل عملکردهای سیناپسی دخیل هستند، ایفا می‌کند. کاهش در FMRP منجر به افزایش ترجمه mRNAهای متصل در سیناپس می‌شود. این موضوع منجر به عدم تعادل در تولید پروتئین‌ها در سیناپس و فقدان انعطاف‌پذیری سیناپسی می‌شود - توانایی سیناپس برای تغییر و سازگاری در پاسخ به سیگنال‌های خاص که برای یادگیری و حافظه مورد نیاز است.



شکل ۲۲-۴. الگویی برای عملکرد پروتئین عقب‌ماندگی ذهنی خانوادگی (FMRP) در نورون‌ها. FMRP نقش حیاتی در تنظیم ترجمهٔ پروتئین‌ها از RNAهای متصل در اتصال سیناپسی ایفا می‌کند. این پروتئین‌های تولیدشده موضعی به نوبه خود، انعطاف‌پذیری سیناپس را تنظیم می‌کنند که برای یادگیری و حافظه دارای اهمیت است.

سندرم آتاکسی / لرزش مرتبط با X شکننده و نارسایی اولیه تخمدان مرتبط با X شکننده

پیش‌جهش‌های CGG در ژن *FMR1* می‌توانند دو بیماری ایجاد نمایند که از نظر فنوتیپی از سندرم X شکننده و به واسطه مکانیسم مجزایی شامل اکتساب عملکرد آسیب‌رسان‌متفاوت می‌باشد. این بیماری‌ها وقتی کشف شد که مشخص شد حدود ۲۰٪ زنان حمل کننده این پیش‌جهش (زنان ناقل)، نارسایی تخمدان زودرس (قبل از سن ۴۰ سالگی) دارند این شرایط نارسایی اولیهٔ تخمدان مرتبط با *X* شکننده نامیده می‌شود. زنان مبتلا خونریزی ماهیانه نامنظم و کاهش باروری دارند. تقریباً ۵۰٪ مردان حمل کنندهٔ این پیش جهش (مردان منتقل کننده[1])، یک سندرم نورودژنراتیو پیشرونده که در دهه شش زندگی‌شان شروع می‌شود نشان می‌دهند. این سندرم، که به آن آتاکسی / لرزش مرتبط با *X* شکننده گفته می‌شود، با لرزش‌های ارادی و آتاکسی مخچه‌ای مشخص می‌شود و ممکن است به پارکینسون پیشرفت نماید.

پاتوژنز. چگونه پیش‌جهش‌ها بیماری ایجاد می‌کنند؟ در گروهی از خانم‌های ناقل و بیماران مرد منتقل کننده بیماری، ژن *FMR1* به جای آنکه متیله و خاموش شده باشد به رونویسی ادامه می‌دهد. لذا mRNAهای *FMR1* حاوی CGG تشکیل شده، «آسیب‌رسان» هستند. در این فرایند، mRNAی تجمع یافته، پروتئین‌های متصل شونده به RNA را فراخوانی می‌نماید و عملکرد آنها را با جداسازی آنها از محل طبیعی خود مختل می‌کنند. در مردان مبتلا، mRNA *FMR1* گسترش یافته و پروتئین متصل شونده به RNA در هسته تجمع یافته و انکلوزیون‌های داخل هسته‌ای را در سیستم اعصاب مرکزی و محیطی ایجاد می‌کنند. پاتوژنز نارسایی اولیهٔ تخمدان همراه با X شکننده کمتر درک شده است. تجمعات حاوی *FMR1* mRNA در سلول‌های گرانولوزا و استرومای تخمدان دیده شده است. ممکن است این تجمعات باعث مرگ زودرس فولیکول‌های تخمدان شوند.

همان‌طور که اشاره شد، بیماری‌های نورودژنراتیو زیاد دیگری که مربوط به گسترش تکرار سه‌نوکلئوتیدی هستند، شناخته شده‌اند. بعضی قوانین کلی آنها در ذیل آمده‌اند:

- در همهٔ موارد، عملکردهای ژن با گسترش تکرارها تغییر می‌کند، اما آستانه مشخصی که در آن پیش جهش‌ها به جهش‌های کامل تبدیل می‌شوند، در هر اختلال متفاوت است.

1- Transmitting males

- در حالی که در سندرم X شکننده، گسترش پیش‌جهش‌ها به جهش‌های کامل در طی اووژنز رخ می‌دهد، در سایر اختلالات مانند بیماری هانتیگنتون، پیش جهش‌ها در طی اسپرماتوژنز به جهش‌های کامل تبدیل می‌شوند.
- گسترش تکرار ممکن است هر بخشی از ژن را درگیر نماید و می‌توان محدودهٔ احتمالات را به دو دسته بزرگ تقسیم کرد: آنهایی که نواحی غیرترجمه شونده (غیر کد کننده) را درگیر می‌کنند (مانند سندرم X شکننده) و آنهایی که نواحی کدکننده را درگیر می‌کنند (مانند بیماری هانتیگنتون) **(شکل ۲۳-۴)**. به طور معمول وقتی که جهش‌ها نواحی غیر کدکننده را تحت تأثیر قرار دهد، "فقدان عملکرد" وجود دارد، زیرا ساخت پروتئین (مثلاً FMRP) مهار می‌شود. در مقابل، جهش‌هایی که قسمت‌های ترجمه شوندهٔ ژن را درگیر می‌کنند، منجر به تولید پروتئین‌های بد تا خورده می‌گردند (به عنوان مثال، بیماری هانتگینتون). بسیاری از این جهش‌ها، که "جهش‌های کسب عملکرد آسیب‌رسان" نامیده می‌شوند، تکرارهای CAG را درگیر می‌کنند که مسیرهای پلی‌گلوتامین را کدگذاری می‌کنند و بیماری‌های ناشی از آنها را گاهی اوقات، به عنوان بیماری‌های پلی‌گلوتامین توصیف می‌کنند که به صورت اولیه سیستم عصبی را تحت تأثیر قرار می‌دهد. تجمع پروتئین‌های بد تا خورده به صورت مجموعه‌هایی درون سیتوپلاسم، یک نمای معمول این بیماری‌هاست.

بیماری‌های ناشی از جهش در ژن‌های میتوکندریال

ژنوم میتوکندری‌ها دارای ژن‌هایی هستند که آنزیم‌های دخیل در فسفوریلاسیون اکسیداتیو را کدگذاری می‌کنند. توارث DNAی میتوکندری با DNAی هسته‌ای فرق دارد، زیرا اولی به توارث مادری مربوط است. این مشخصه ناشی از این است که تخمک حاوی اجزای طبیعی میتوکندری در سیتوپلاسم فراوان خود است، ولی اسپرم حاوی میتوکندری اندکی است و یا اصلاً میتوکندری ندارد. بنابراین DNAی میتوکندری سلول تخم، به طور کامل از تخمک منشأ می‌گیرد. بنابراین، فقط مادر ژن‌های میتوکندری را به تمام فرزندان، چه مذکر و چه مؤنث منتقل می‌کند.

بیماری‌های ناشی از جهش در ژن‌های میتوکندری نادر هستند. از آن جا که DNA میتوکندری، آنزیم‌های دخیل در فسفریلاسیون اکسیداتیو را کدگذاری می‌کنند، بیماری‌های ناشی از جهش در این ژن‌ها، ترجیحاً بافت‌های شدیداً وابسته به فسفریلاسیون اکسیداتیو (مثل CNS، عضلات اسکلتی، عضلات قلبی، کبد و کلیه) را تحت تأثیر قرار می‌دهند. سردستهٔ بیماری‌های این گروه، نوروپاتی اپتیک ارثی لبر[1] است. این بیماری نورودژنراتیو، به صورت از دست‌رفتن پیشروندهٔ دوطرفه بینایی مرکزی تظاهر می‌کند و در سیر خود منجر به کوری می‌شود.

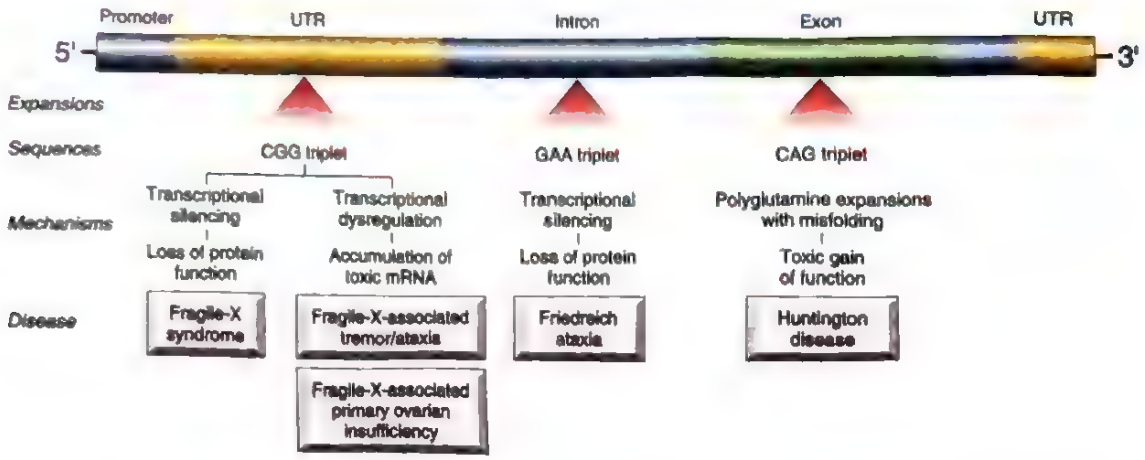
بیماری‌های ناشی از تغییرات نواحی نشان‌گذاری شده: سندرم‌های پرادرویلی و انجلمن

همه انسان‌ها دو رونوشت از هر ژن اتوزوم به ارث می‌برند، که این دو، روی کروموزوم‌های پدری و مادری هومولوگ حمل می‌شوند. مدت‌ها فرض بر این بوده که فرقی بین ژن‌های هومولوگ طبیعی با منشأ مادری یا پدری وجود ندارد. در واقع، این حالت در بسیاری از ژن‌ها حقیقت دارد. با این حال، مشخص شده که دربارهٔ چند ژن، تفاوت‌های عملکردی بین رونوشت‌های ژن پدری و مادری وجود دارد. **این تفاوت‌ها از یک روند اپی‌ژنتیک به نام نشان‌گذاری ژنومی، ناشی می‌گردد که توسط آن ژن‌های همولوگ خاص در طی گامتوژنز پدری و مادری به صورت متمایزی «غیرفعال» می‌شوند.** بنابراین نشان‌گذاری مادری به خاموشی نسخه‌برداری آلل مادری گفته می‌شود، در صورتی که نشان‌گذاری پدری به معنی غیرفعال‌شدن آلل پدری است. در سطح مولکولی، نشان‌گذاری با متیلاسیون پیش‌برندهٔ ژن و تغییرات در پروتئین‌های هیستون متصل به DNA ارتباط دارد. اثر کلی این است که ژن خاموش می‌گردد. نشان‌گذاری در تخمک یا اسپرم رخ می‌دهد و بعد به صورت پایدار به تمام سلول‌های سوماتیک مشتق شده از زیگوت منتقل می‌گردد.

نشان‌گذاری ژنومی با در نظر گرفتن دو اختلال ژنتیکی ناشایع به صورت بهتری توصیف می‌شود: سندرم پرادر ویلی[2] و سندرم انجلمن[3].

عقب‌ماندگی ذهنی، کوتاهی قد، هیپوتونی، چاقی، دست و پاهای کوچک و هیپوگنادیسم سندرم پرادر ویلی را مشخص می‌نمایند. در ۶۰ تا ۷۵ درصد از بیماران، حذف بینابینی باند q12 در بازوی بلند کروموزوم ۱۵ [یعنی del (15) (q11;q13)] قابل شناسایی است. در این موارد، حذف، کروموزوم ۱۵ پدری را درگیر می‌کند. برخلاف سندرم پرادر ویلی، بیماران دارای فنوتیپ مجزای سندرم انجلمن با حذف

1- Leber hereditary optic neuropathy
2- Prader-Willi syndrome
3- Angelman syndrome



شکل ۲۳-۴. محل‌های گسترش و توالی درگیر در بیماری‌های خاص ناشی از جهش‌های تکرار نوکلئوتیدی. UTR، ناحیه ترجمه نشده.

همان ناحیهٔ کروموزوم با منشأ مادری متولد می‌شوند. **بیماران دچار سندرم انجلمن نیز دچار عقب‌ماندگی ذهنی هستند، اما علاوه بر آن دچار راه‌رفتن آتاکسیک، تشنج و خنده نامتناسب هستند.** مقایسه این دو سندرم، تأثیر "والد منشأ" را روی عملکرد ژنی به خوبی مشخص می‌کند. اگر تمام ژن‌های پدری و مادری درون کروموزوم ۱۵ به صورت یکسانی بروز می‌کردند، انتظار بر این بود که نمای بالینی ناشی از این حذف‌ها بدون توجه به نوع منشأ والدی کروموزوم ۱۵، مشابه باشد.

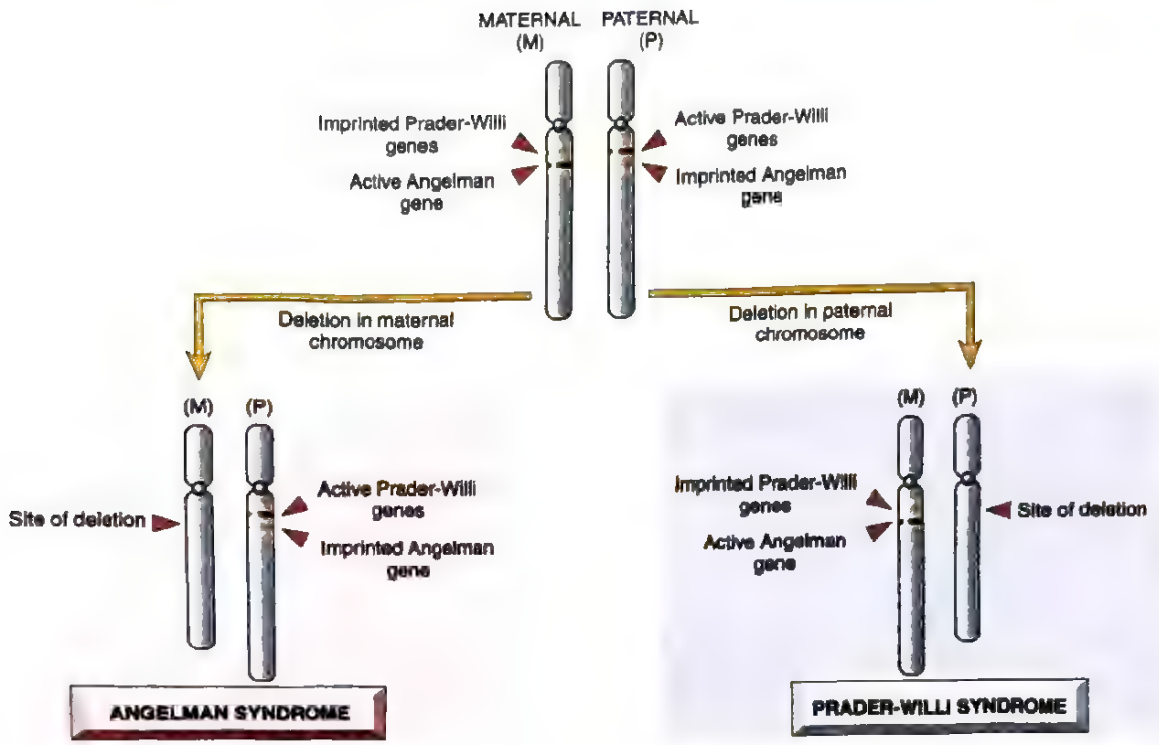
پاتوژنز. اساس مولکولی این دو سندرم را می‌توان در زمینهٔ نشان‌گذاری فهمید (**شکل ۲۴-۴**). مجموعه‌ای از ژن‌ها بر روی کروموزوم مادری 15q12 نشان‌گذاری می‌شوند (و بنابراین خاموش می‌گردند)، در نتیجه، آلل‌های دارای عملکرد، فقط توسط کروموزوم پدری تأمین می‌شوند. وقتی که این ژن‌ها در اثر یک حذف در کروموزوم پدری از دست می‌روند، بیمار دچار سندرم پرادر ویلی می‌شود. در میان این مجموعه از ژن‌ها که در سندرم پرادر- ویلی حذف می‌شوند، عقیده بر آن است که احتمالاً یک دسته ژن که RNAهای هستکی کوچک شاخص و متعددی (SnoRNAs[1]) که در پردازش RNA پیامبر دخیل‌اند، را کد می‌کند، مقصرتر است. برعکس، یک ژن مجزا، *UBE3A*، که محل آن روی همان ناحیه از کروموزوم ۱۵ است روی کروموزوم پدری نشان‌گذاری می‌شود. *UBE3A*، یک اوبی‌کویتین لیگاز[2] را کد می‌نماید، خانواده‌ای از آنزیم‌ها که سایر پروتئین‌های سلولی را، جهت تجزیه پروتئازومی از طریق افزودن ریشهٔ اوبی‌کوئیتین، مورد هدف قرار می‌دهند. فقط آلل مادری ژن به صورت طبیعی فعال است. حذف‌شدن این ژن مادری بر روی کروموزوم ۱۵ باعث سندرم انجلمن می‌شود. تظاهرات عصبی سندرم آنجلمن اساساً ناشی از فقدان بیان *UBE3A* در نواحی خاصی از مغز است.

مطالعات مولکولی بیماران دچار سندرم پرادر ویلی که از نظر سیتوژنتیک طبیعی هستند نشان داده که در برخی موارد، هر دو کپی از نظر ساختاری طبیعی کروموزوم ۱۵، از مادر منشأ می‌گیرند. توارث هر دو کروموزوم یک جفت از یک والد را دی‌زومی تک والدی[3] می‌گویند. تأثیر خالص این امر مشابه حذف کروموزوم ۱۵ است یعنی کپی دارای عملکرد ژن‌های snoRNA غایب هستند. همان طور که انتظار می‌رود، سندرم انجلمن نیز گاهی اوقات می‌تواند در اثر دی‌زومی تک والدی در کروموزوم ۱۵ پدری ایجاد شود.

بیماری‌های کودکان

همان طور که قبلاً اشاره شد و با چند مثال توصیف گردید، بسیاری از بیماری‌های دوران شیرخوارگی و کودکی منشأ ژنتیکی دارند. سایر موارد نیز اگر چه ژنتیکی نیستند ولی یا مختص کودکان هستند و یا اشکال مشخصی را در این مرحله از زندگی ایجاد می‌کنند و بنابراین نام بیماری‌های کودکان را به خود می‌گیرند.

1- Small nucleolar RNAs
2- Ubiquitin ligase
3- Uniparentral disomy



شکل ۲۴-۴. نمای دیاگرامی ژنتیک سندرم‌های انجلمن و پرادر ویلی. کروموزوم ۱۵ با حذف 15q.12 نشان داده شده است.

در طی هر مرحله از تکامل، شیرخواران و کودکان دچار گروه نسبتاً متفاوتی از بیماری‌ها می‌شوند. این دوره‌ها عبارتند از: (۱) دوره نوزادی: چهار هفتهٔ ابتدای زندگی، (۲) دورهٔ شیرخوارگی: سال اول زندگی، (۳) ۴-۱ سالگی، (۴) ۱۴-۵ سالگی. اختلالات مادرزادی، نارسی، وزن کم هنگام تولد، سندرم مرگ ناگهانی نوزاد و عوارض مادری و آسیب‌ها علل شایع مرگ در سال اول زندگی هستند. زمانی که شیرخوار در طی سال اول زندگی زنده بماند، دورنمای او به طور قابل ملاحظه‌ای روشن‌تر می‌شود. در دو گروه سنی دیگر - ۱ تا ۴ سال و ۵ تا ۹ سال - آسیب‌های غیرعمدی مثل تصادف‌ها عامل اصلی مرگ هستند. در بین بیماری‌های طبیعی به ترتیب اهمیت، ناهنجاری‌های مادرزادی و نئوپلاسم‌های بدخیم علل مهم تلقی می‌شوند. در گروه سنی ۱۴-۱۰ سال آسیب‌های مرتبط با اسلحهٔ گرم، تصادفات، بدخیمی‌ها، خودکشی، قتل و بدریختی‌های مادرزادی علل اصلی مرگ هستند. در مباحث بعدی به وضعیت‌های خاص که در حین مراحل مختلف تکامل شیرخوار و کودک رخ می‌دهد، نگاهی خواهیم انداخت.

ناهنجاری‌های مادرزادی

ناهنجاری‌های مادرزادی، نقایص ساختمانی هستند که در زمان تولد وجود دارند، اگر چه برخی مانند نقایص قلبی و ناهنجاری‌های کلیوی، ممکن است تا سال‌ها بعد از نظر بالینی آشکار نشوند. همان طور که از این مبحث مشخص خواهد شد، عبارت مادرزادی، اساس ژنتیک را تأیید یا رد نمی‌کند. تخمین زده می‌شود که هر سال حدود ۱۲۰,۰۰۰ نوزاد با یک نقص در ایالات متحده متولد می‌شوند و میزان بروز کلی، ۱ در ۳۳ تولد است. ناهنجاری‌های مادرزادی علت مهم مرگ و میر شیرخواران هستند. علاوه بر این، این ناهنجاری‌ها منبع مهم بیماری، ناتوانی و مرگ در سراسر سال‌های اولیه زندگی می‌باشند.

قبل از توضیح علت و پاتوژنز ناهنجاری‌های مادرزادی، ضروری است که برخی عبارات به کار رفته برای توصیف خطاهای مورفوژنز[1] (ریخت‌زایی) را تعریف کنیم.

- مالفورماسیون‌ها[2] (تغییر شکل‌ها) خطاهای اولیه در مورفوژنز هستند. به عبارت دیگر، یک روند تکاملی غیرطبیعی با منشأ داخلی وجود دارد. مالفورماسیون‌ها به

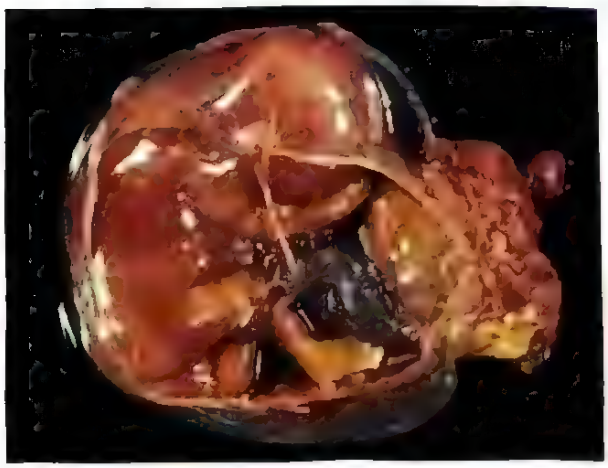
1- Morphogenesis
2- Malformations

شکل ۲۵-۴. مثال‌هایی از مالفورماسیون‌ها. مالفورماسیون‌های انسانی می‌تواند از نظر شدت، از یک واقعه که به صورت تصادفی کشف می‌شود تا موارد کشنده متغیر باشد. A. پلی‌داکتیلی (یک یا چند انگشت اضافی) و سین‌داکتیلی (چسبیدن انگشتان به هم) زمانی که به صورت مجزا رخ بدهد، نتایج عملکردی کمی دارند. B. به طور مشابه، شکاف لب با یا بدون شکاف کام زمانی که به صورت یک ناهنجاری مجزا باشد، با زندگی سازگار است؛ با این حال در این مورد، کودک سندرم مالفورماسیون زمینه‌ای (تریزومی ۱۳) داشت و به علت نقایص شدید قلبی فوت کرد. C. کودک مرده به دنیا آمده، همراه با یک مالفورماسیون کشنده که در آن ساختمان‌های خط وسط صورت به هم متصل هستند یا تشکیل نشده‌اند؛ تقریباً در همه موارد، این میزان دیس مورفوژنز خارجی با ناهنجاری‌های شدید داخلی مانند اختلال در تکامل مغز و نقایص قلبی همراه است.

جای این که در اثر یک نقص ژنی یا کروموزومی باشند معمولاً چند عاملی هستند. آنها ممکن است در چند الگو تظاهر پیدا کنند. در برخی موارد ممکن است یک دستگاه بدن درگیر شود که مثال آن بیماری‌های مادرزادی قلب است، در حالی که در سایر موارد احتمال درگیری همزمان تعداد زیادی دستگاه و بافت‌های بدن وجود دارد (**شکل ۲۵-۴**).

- گسیختگی‌ها[1] در اثر تخریب ثانویه یک اندام یا ناحیه بدن که قبلاً از نظر تکاملی نرمال بوده است، ایجاد می‌شوند. بنابراین برخلاف مالفورماسیون‌ها، گسیختگی‌ها در اثر اختلالی با منشأ خارجی در ریخت‌زایی هستند. نوارهای آمنیونی که ناشی از پارگی آمنیون و تشکیل "نوار" از آن هستند، دور قسمت‌هایی از جنین در حال تکامل، حلقه تشکیل داده، آن را فشرده یا به آن متصل می‌شوند که این یک نمونهٔ کلاسیک گسیختگی‌ها می‌باشد (**شکل ۲۶-۴**). عوامل محیطی مختلفی ممکن است باعث گسیختگی‌ها شوند (قسمت‌های بعدی را ببینید). واضح است که گسیختگی‌ها ارثی نیستند و بنابراین خطر بروز مجدد در حاملگی بعدی وجود ندارد.
- بدشکلی‌ها[2] نیز مانند گسیختگی‌ها به جای این که در اثر خطای مورفوژنز با منشأ داخلی باشند، بیانگر اختلالی تکاملی با منشأ خارجی هستند. بدشکلی‌ها مشکلات شایعی هستند که تقریباً ۲ درصد از نوزادان را به درجات متفاوتی مبتلا می‌کنند. آنها به واسطه تحت فشار قرارگرفتن موضعی یا منتشر جنین در حال رشد توسط نیروهای بیومکانیکی ایجاد می‌شوند که در نهایت باعث تعدادی از اختلالات ساختاری می‌شود. شایع‌ترین علت زمینه‌ای بدشکلی‌ها، محدودیت فضای رحم است. در فاصله هفته‌های ۳۵ تا ۳۸ حاملگی، افزایش سریع در اندازهٔ جنین، از رشد رحم پیشی می‌گیرد و میزان نسبی مایع آمنیونی (که در حالت طبیعی به صورت یک بالشتک عمل می‌کند) نیز کاهش می‌یابد. بنابراین، حتی جنین طبیعی هم به درجاتی در معرض محدودیت فضای رحم می‌باشد. با این حال، چندین متغیر وجود دارند که احتمال فشار بیش از حد روی جنین را افزایش می‌دهند که شامل عوامل مادری مثل اولین حاملگی، رحم کوچک، رحم بدشکل (دو شاخ[3]) و لیومیوم‌ها می‌باشند. عوامل جنینی، شامل وجود چند قلویی، الیگوهیدرآمنیوس و پرزانتاسیون غیرطبیعی جنین نیز، ممکن است دخیل باشند.
- توالی[4] به معنای چند ناهنجاری مادرزادی است که

1- Disruptions
2- Deformations
3- Bicornuate
4- Sequence



شکل ۲۶-۴. گسیختگی‌ها به علت نوارهای آمنیوتیکی. در نمونه نشان داده شده، جفت در سمت راست قرار دارد، و نوار آمنیوتیکی از قسمت بالای کیسهٔ آمنیوتیک مشتق شده که دور پای جنین حلقه زده است.

ناشی از اثرات ثانویه یک انحراف موضعی منفرد در ارگانوژنز[1] می‌باشد. حادثه شروع‌کننده می‌تواند یک تغییرشکل، بدشکلی یا گسیختگی باشد. مثال عالی آن توالی الیگوهیدرآمنیوس (یا پاتر[2]) است (**شکل ۲۷A-۴**). الیگوهیدرآمنیوس (کاهش مایع آمنیوتیک) می‌تواند در اثر اختلالات مادری، جفتی یا جنینی مختلفی ایجاد شود، شامل نشت مزمن مایع آمنیوتیک در اثر پارگی آمنیون، نارسایی جفتی - رحمی در اثر هیپرتانسیون مادری یا توکسمی شدید و عدم تشکیل کلیه در جنین (چون ادرار جنین یک جزء عمده سازنده مایع آمنیوتیک است). تحت فشار قرارگرفتن جنین به علت الیگوهیدرآمنیوس، به نوبه خود، باعث فنوتیپ کلاسیکی در نوزاد تازه به دنیا آمده می‌گردد که عبارت است از، صورت پهن شده و ناهنجاری‌های وضعیتی دست‌ها و پاها (**شکل ۲۷B-۴**). مفصل ران ممکن است دچار دررفتگی شود. رشد دیوارهٔ قفسه سینه و ریه هم مختل شده و گاهی آن قدر شدید است که ادامهٔ حیات امکان‌پذیر نمی‌باشد. در صورت عدم شناسایی ارتباط جنین‌شناسی بین این نقایص و عامل شروع‌کننده، ممکن است یک توالی به اشتباه یک سندرم مالفورماسیون در نظر گرفته شود.

- سندرم مالفورماسیون (تغییر شکل) به حضور چند نقص گفته می‌شود که نتوان آنها را برمبنای یک خطای آغازین منفرد محدود در ریخت‌زایی توجیه کرد. سندرم‌ها عمدتاً در اثر یک عامل واحد (مانند عفونت ویروسی یا اختلال کروموزومی خاص) ایجاد می‌شوند که به طور همزمان چند بافت را درگیر می‌نماید.
- علاوه بر تعاریف کلی که فهرست شده‌اند برخی اصطلاحات عمومی برای مالفورماسیون‌های خاص عضوی به کار می‌روند. آژنزی[3] به فقدان کامل یک اندام یا پیش‌سازهای ابتدایی آن گفته می‌شود، در حالی که آپلازی[4] و هیپوپلازی[5] به ترتیب برای نشان دادن تکامل ناکامل و تکامل کمتر از حد طبیعی یک اندام به کار می‌روند. آترزی[6]، فقدان سوراخ، معمولاً در یک عضو احشایی توخالی یا فقدان یک مجرا، مانند روده‌ها و مجاری صفراوی را توصیف می‌کند.

اتیولوژی. علل شناخته شده خطاهای مالفورماسیون انسانی را می‌توان به سه گروه عمده تقسیم‌بندی کرد: ژنتیکی، محیطی و چند عاملی (**جدول ۵-۴**). تقریباً در نیمی از موارد علت آن مشخص نشده است.

علل ژنتیکی مالفورماسیون‌ها شامل همه مکانیسم‌های قبلاً بحث شده بیماری‌های ژنتیک است. در حقیقت همه سندرم‌های کروموزومی با مالفورماسیون‌های مادرزادی همراه هستند. مثال‌ها شامل سندرم داون و سایر تریزومی‌ها، سندرم ترنر و سندرم کلاین فلتر است. اغلب اختلالات کروموزومی در طی گامتوژنز ایجاد می‌شوند و بنابراین خانوادگی نمی‌باشند. جهش‌های تک ژنی که با توارث مندلی مشخص می‌شوند ممکن است عامل زمینه‌ای مالفورماسیون‌های عمده باشد. برای مثال هولوپروزنسفالی[7] شایع‌ترین نقص تکاملی قسمت قدامی مغز و قسمت میانی صورت در انسان است (فصل ۲۱ را ببینید). که با جهش‌های حذف عملکرد در مسیرهای پیام‌رسان Hedgehog در موارد خانوادگی همراهی دارد.

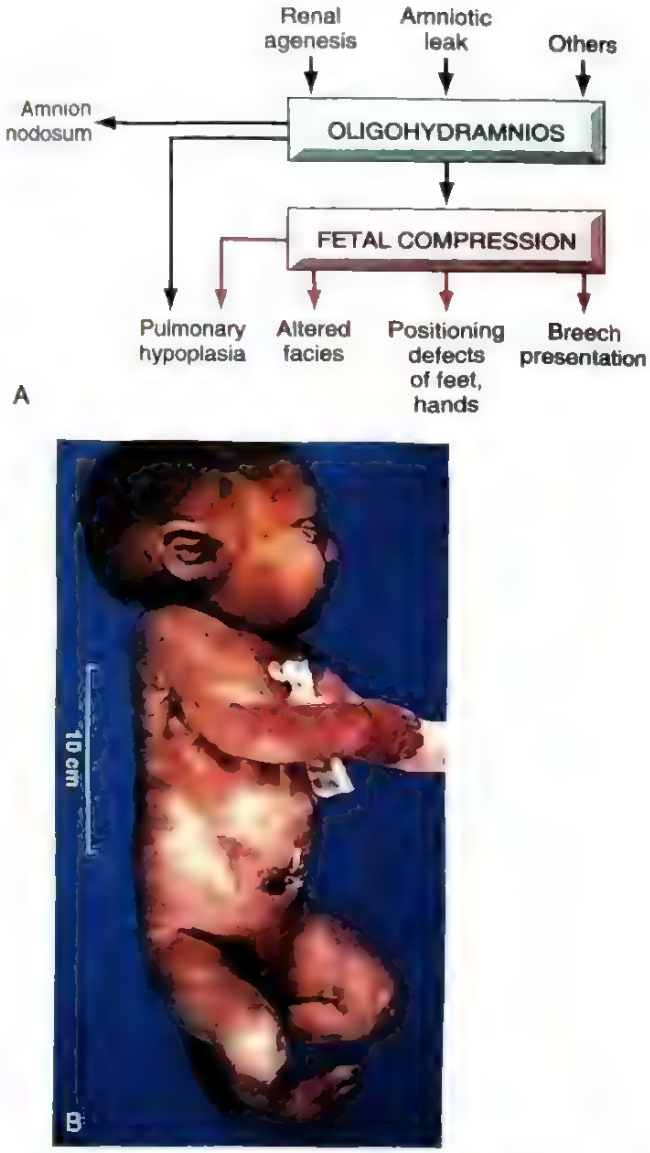
تأثیرات محیطی مثل عفونت‌های ویروسی، داروها و پرتوتابی که مادر طی حاملگی با آنها مواجهه داشته است، ممکن است باعث ایجاد مالفورماسیون‌های جنینی شود (عنوان "مالفورماسیون" در این مورد دقیق نمی‌باشد، چون از نظر تکنیکی این آنومالی‌ها بیانگر گسیختگی‌ها هستند). در بین عفونت‌های ویروسی فهرست شده در **جدول ۵-۴**، سرخجه

1- Organogenesis
2- Potter
3- Agenesis
4- Aplasia
5- Hypoplasia
6- Atresia
7- Holoprosencephaly

جدول ۵-۴. علل ناهنجاری‌های مادرزادی در انسان

علت	شیوع ناهنجاری (٪)*
ژنتیک	
تغییرات کروموزومی	۱۰-۱۵
توارث مندلی	۲-۱۰
محیط	
عفونت‌های جفتی- مادری	۲-۳
سرخجه	
توکسوپلاسما	
سیفیلیس	
عفونت سایتومگالوویروس	
ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV)	
عفونت ویروس زیکا	
وضعیت بیماری‌های مادری	۶-۸
دیابت	
فنیل‌کتونوری	
اندوکرینوپاتی	
داروها و مواد شیمیایی	~۱
الکل	
آنتاگونیست فولیک اسید	
آندروژن‌ها	
فنی‌توئین	
تالیدومید	
وارفارین	
۱۳- سیس رتینوئیک اسید	
موارد دیگر	
اشعه درمانی	~۱
چندعاملی	۲۰-۲۵
ناشناخته	۴۰-۶۰

* تولد زنده



شکل ۲۷-۴. (A) پاتوژنز توالی الیگوهیدرامنیوس (پاتر) (B) آمنیون ندوزوم یک ندول پیدا شده در آمنیون است. این ندول از تجمع سلول‌های سنگفرشی با منشأ ورنیکس کازئوز بر سطح پوست جنین ایجاد می‌شود. این مشکل بر اثر ساییدگی آمنیون روی پوست جنین در الیگوهیدرآمنیوس ایجاد می‌شود. نوزادی با توالی الیگوهیدرامنیوس (پاتر). به نمای مسطح صورت و پای بدشکل (تالیپس اکینوواروس) توجه کنید.

بلای عمده قرن ۱۹ و اوایل قرن ۲۰ بود. خوشبختانه، سرخجه مادری و امبریوپاتی سرخجه‌ای[1] ناشی از آن، در اثر واکسیناسیون در کشورهای توسعه یافته اساساً حذف شده است. همان‌طور که در ادامه اشاره شده است، عفونت مادری با ویروس زیکا[2] می‌تواند به مالفورماسیون شدید سیستم عصبی مرکزی منجر گردد. گمان می‌رود که تعدادی از داروها و مواد شیمیایی، تراتوژن می‌باشند، اما شاید کمتر از ۱ درصد از مالفورماسیون‌های مادرزادی توسط این عوامل ایجاد می‌شود. این فهرست شامل تالیدومید، الکل، ضدتشنج‌ها، وارفارین (ضدانعقاد خوراکی) و ۱۳ - سیس رتینوئیک اسید که در درمان آکنه شدید به کار می‌رود است. برای مثال، تالیدومید که در گذشته به عنوان آرام‌بخش

1- Rubella embryopathy
2- Zika virus

در اروپا استفاده می‌شد و در حال حاضر برای درمان سرطان‌های خاص استفاده می‌شود، باعث بروز بسیار بالای مالفورماسیون‌های اندام (۵۰ تا ۸۰ درصد) می‌شود. الکل یک تراتوژن محیطی مهم است. نوزادانی که از مادران باردار شدیداً الکلی متولد می‌شوند، دچار عقب‌ماندگی رشد قبل و بعد از تولد، آنومالی‌های صورت (میکروسفالی، شکاف پلکی کوتاه، هیپوپلازی فک فوقانی) و اختلالات روانی - حرکتی می‌شوند (به مجموعهٔ اینها سندرم جنین الکلی[1] گفته می‌شود) که میزان علائم بستگی به میزان مصرف الکل و سن حاملگی در زمان مصرف الکل دارد. اگرچه، نیکوتین ناشی از دود سیگار به صورت متقاعدکننده‌ای به عنوان یک تراتوژن توصیف نشده است، میزان بروز بالایی از سقط خود به خودی، زایمان زودرس و اختلالات جفتی در زنان حامله سیگاری وجود دارد و نوزادان متولد شده از مادران سیگاری، اغلب وزن تولد کمی دارند و ممکن است مستعد به سندرم مرگ ناگهانی شیرخوار (SIDS) باشند. با توجه به این یافته‌ها، بهتر است در طی حاملگی از مواجهه با نیکوتین خودداری شود. در بین اختلالات مادری ذکر شده در جدول ۵-۴، دیابت مورد شایعی است و با وجود پیشرفت‌های به دست آمده در پایش مادر قبل از زایمان و کنترل گلوکز، بروز مالفورماسیون‌های عمده در نوزادان مادران دیابتی، در اکثر موارد گزارش شده بین ۶ تا ۱۰ درصد باقی‌مانده است. هیپرانسولینمی جنینی ناشی از هیپرگلیسمی مادری، باعث ماکروزومی جنین (ارگانومگالی و افزایش توده عضلانی و چربی بدن) می‌گردد؛ آنومالی‌های قلبی، نقایص لولهٔ عصبی و سایر مالفورماسیون‌های CNS برخی از ناهنجاری‌های عمدهٔ مشاهده شده در امبریوپاتی دیابتی می‌باشد.

توارث مولتی فاکتوریال (چند عاملی)، که بیانگر ارتباط متقابل بین عوامل محیطی با دو یا چند ژن با اثر کم است، شایع‌ترین علت ژنتیکی مالفورماسیون‌های مادرزادی است. در این گروه، بعضی از مالفورماسیون‌های نسبتاً شایع مانند شکاف کام و لب و نقایص لولهٔ عصبی قرار دارند. کاهش سریع و قابل توجه بروز نقایص لولهٔ عصبی در اثر مصرف اسید فولیک در رژیم غذایی مادر قبل از لقاح، بر اهمیت نقش عوامل محیطی در توارث مولتی فاکتوریال تأکید دارد. خطرات بروز مجدد و شیوهٔ انتقال اختلالات مولتی فاکتوریال قبلاً در این فصل توصیف شده است.

پاتوژنز. پاتوژنز ناهنجاری‌های مادرزادی پیچیده است و هنوز به خوبی درک نشده است، امّا دو اصل عمومی بدون توجه به عامل اتیولوژیک، با این موضوع ارتباط دارند:

۱. زمان‌بندی آسیب تراتوژنیک قبل از تولد، اثر مهمی بر وقوع و نوع آنومالی ایجاد شده دارد. تکامل داخل رحمی انسان را می‌توان به دو مرحله تقسیم کرد: (۱) مرحله رویانی[2] که ۹ هفته اول حاملگی را شامل می‌شود و (۲) مرحله جنینی[3] که در زمان تولد به پایان می‌رسد.

- در مرحلهٔ زودرس رویانی (۳ هفته اول بعد از لقاح)، یک عامل آسیب رساننده، یا باعث آسیب تعداد زیادی از سلول‌ها در حدی می‌شود که برای ایجاد مرگ و سقط کافی است و یا تنها به سلول‌های کمی آسیب می‌رساند و اجازه می‌دهد که رویان احتمالاً بدون این که دچار نقایص تکاملی شود، بهبود یابد. بین هفته‌های ۳ و ۹، رویان به تراتوژن‌ها بی‌نهایت حساس است، حداکثر حساسیت مربوط به هفته‌های ۴ تا ۵ است. در طی این دوره، اندام‌ها از لایه‌های سلول زایا با دقت تشکیل می‌شوند.
- دورهٔ جنینی، که بعد از دوره اندام‌زایی[4] است، اغلب با رشد و بلوغ بیشتر اندام‌ها و کاهش شدید حساسیت نسبت به تراتوژن‌ها مشخص می‌شود. در مقابل، جنین مستعد تأخیر رشد یا آسیب به اندام‌های قبلاً تشکیل شده می‌شود. بنابراین اگر مواجهه با یک عامل تراتوژن در زمان‌های مختلفی از حاملگی رخ بدهد، احتمال دارد که آن عامل آنومالی‌های مختلفی ایجاد کند.

۲. اثر متقابل پیچیده بین تراتوژن‌های محیطی و نقص‌های ژنتیکی درونزاد، با این حقیقت نشان داده می‌شود که خصوصیات دیسمورفوژنزی که به وسیله آسیب‌های محیطی ایجاد می‌شوند، اغلب می‌توانند توسط نقص‌های ژنتیکی در مسیرهای مورد هدف این تراتوژن‌ها، مجدداً در طی نسل‌های بعدی تکرار شوند. چند مثال در زیر آورده شده است:

- والپروئیک اسید یک داروی ضد تشنج و یک تراتوژن شناخته شده است. والپروئیک اسید بیان خانواده‌ای از فاکتورهای رونویسی حیاتی شدیداً حفاظت شده در طی تکامل انسان را که به عنوان پروتئین‌های هومئوباکس[5] *(HOX)* شناخته می‌شوند، مختل می‌کند. در مهره‌داران،

1- Fetal alcohol syndrome
2- Embryonic stage
3- Fetal stage
4- Organogenesis
5- Homeobox proteins

پروتئین‌های HOX در الگوگذاری و شکل‌دهی اندام‌ها، مهره‌ها، و ساختارهای کرانیوفاسیال دخیل می‌باشند. تعجب‌آور نیست که، جهش‌هایی در ژن‌های خانوادهٔ *HOX* مسئول آنومالی‌های مادرزادی باشند که خصوصیاتی را تقلید می‌کنند که در امبریوپاتی والپروئیک اسید دیده می‌شود.

- مشتق ویتامین A (رتینول)، رتینوئیک اسید تمام ترانس، برای تکامل و تمایز طبیعی ضروری است، و غیاب آن در طول مراحل تشکیل رویان منجر به مجموعه‌ای از ناهنجاری‌ها می‌شود که سیستم‌های ارگانی متعددی شامل چشم‌ها، سیستم ادراری تناسلی، سیستم قلبی عروقی، دیافراگم، و ریه‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهد (فصل ۷ را برای کمبود ویتامین A در دورهٔ بعد از تولد ببینید). برعکس، تماس زیاد با رتینوئیک اسید در رحم مادر هم تراتوژن است (اسید رتینوئیک درمان آکنه است). امبریوپاتی اسید رتینوئیک شامل نقص‌های CNS، قلبی و کرانیوفاسیال (مثل شکاف کام و شکاف لب) می‌باشد. شکاف کام ممکن است از عدم تنظیم اجزای مسیر پیام‌رسانی فاکتور رشد تغییر شکل دهندهٔ β (TGF-β) که در پاتوژنز شکاف کام درگیر است، به دلیل تأثیر اسید رتینوئیک ناشی شود.

عفونت‌های حوالی تولد

عفونت‌های جنین و نوزاد ممکن است از طریق گردن رحم (عفونت‌های صعودی) و یا از راه جفت (عفونت‌های خونی) ایجاد شوند.

- عفونت‌های از طریق گردن رحم[1] (صعودی) به واسطه انتشار عفونت از کانال سرویکوواژینال ایجاد می‌شوند و ممکن است در رحم یا در طی زایمان ایجاد شوند. اغلب عفونت‌های باکتریایی (مانند عفونت استرپتوکوک آلفا همولیتیک) و تعداد اندکی از عفونت‌های ویروسی (مانند هرپس سیمپلکس)، از این راه کسب می‌شوند. به طور کلی، جنین عفونت را از راه «استنشاق» مایع آمنیوتیک آلوده به داخل ریه‌ها، یا از راه عبور از کانال زایمانی آلوده در طی زایمان، کسب می‌کند. این روش انتشار، برای پنومونی و در موارد شدید سپسیس و مننژیت نمادین است. عفونت جنینی رحمی یک عامل شایع مرگ قبل از تولد می‌باشد.
- عفونت‌های منتقله از راه جفت[2] (خونی)، از طریق عبور از پرزهای کوریونی جفت به جریان خون جنینی راه پیدا می‌کنند و ممکن است در هر زمانی از بارداری رخ دهند یا گاهی (همان‌طور که ممکن است در مورد هپاتیت B و ویروس نقص ایمنی انسانی رخ دهد) از طریق انتقال خون مادر به جنین در طی زایمان، اتفاق بیفتد. بیشتر عفونت‌های انگلی (به عنوان مثال توکسوپلاسما، مالاریا) و ویروسی و تعداد کمی از عفونت‌های باکتریایی (به عنوان مثال، لیستریا و تریپونما) روش انتقال از طریق خون را دنبال می‌کنند. تظاهرات بالینی این عفونت‌ها بسیار متغیر است و به مقدار زیادی به زمان بارداری و نیز میکروارگانیسم دخیل بستگی دارد. مهم‌ترین عفونت‌های منتقله از راه جفت را می‌توان به راحتی با کلمهٔ اختصاری *TORCH* به خاطر سپرد. اجزای ترکیب TORCH به صورت زیر است: توکسوپلاسما (T)، ویروس سرخجه (R)، سیتومگالوویروس (C)، ویروس هرپس (H) و سایر میکروب‌ها (O) مانند تریپونما پالیدوم. این عوامل با هم طبقه‌بندی می‌شوند، زیرا می‌توانند تظاهرات بالینی و پاتولوژی مشابهی ایجاد کنند. عفونت‌های *TORCH* که در اوایل بارداری اتفاق می‌افتند ممکن است باعث ایجاد عوارض مزمن در کودک گردند که عبارتند از محدودیت رشد، عقب‌ماندگی ذهنی، کاتاراکت و آنومالی‌های قلبی مادرزادی. در حالی که عفونت‌هایی که در اواخر بارداری ایجاد می‌شوند، اصولاً منجر به آسیب بافتی به همراه التهاب (مثل انسفالیت، کوریورتینیت، هپاتواسپلنومگالی، پنومونی و میوکاردیت) می‌گردند. اخیراً، ویروس زیکا به عنوان عامل دیگری که می‌تواند به وسیله زنان حامله به فرزندشان منتقل شود، با عواقب وخیمی نظیر میکروسفالی و آسیب مغزی ظهور نموده است.

نارس بودن و محدودیت رشد جنینی

نارسی

نارسی[3] به عنوان تولد نوزاد قبل از رسیدن به سن حاملگی ۳۷ هفته تعریف می‌شود و دومین علت شایع مرگ نوزادی

1- Transcervical infections 2- Transplacental
3- Prematurity

(رتبه دوم بعد از آنومالی‌های مادرزادی) می‌باشد. شیرخوارانی که قبل از کامل‌شدن دوره حاملگی به دنیا می‌آیند، وزنی کمتر از حد طبیعی (زیر ۲۵۰۰ گرم) دارند. مهم‌ترین عوامل خطر ایجاد نارسی، شامل موارد زیر است:

- پارگی زودرس غشاهای جنینی در نوزاد ترم *(PROM)* و پره‌ترم *(PPROM)*: PPROM در ۳٪ بارداری‌ها دیده می‌شود و عامل یک سوم زایمان‌های زودرس است. پارگی غشاها قبل از درد زایمان می‌تواند خودبه‌خود یا القا شده باشد. PPROM به پارگی خودبه‌خود غشاها قبل از هفتهٔ ۳۷ بارداری گفته می‌شود. در مقابل، PROM به پارگی خودبه‌خود غشاها بعد از هفتهٔ ۳۷ بارداری گفته می‌شود. افتراق دو مورد فوق مهم است، چون پارگی غشاها بعد از هفته ۳۷ هفته با خطر کمتری برای جنین همراه است.
- عفونت‌های داخل رحمی: علت اصلی زایمان زودرس (حدود ۲۵٪ موارد) است و معمولاً همراه با التهاب پرده‌های جفتی (کوریوآمنیونیت) و التهاب بند ناف است (فونیزیت). میکروارگانیسم‌های دخیل در عفونت‌های داخل رحمی که منجر به زایمان زودرس می‌شوند اوره‌آپلاسما اوره‌آلیتیکوم، مایکوپلاسما هومینیس، گاردنلا واژینالیس، تریکوموناس، نایسریا گنوره و کلامیدیا هستند.
- اختلالات ساختاری رحم، دهانهٔ رحم و جفت: شکل غیرطبیعی رحم (مثل فیبروئیدهای رحمی)، کاهش حمایت ساختاری دهانهٔ رحم، جفت سرراهی و کنده‌شدن جفت با افزایش خطر نارسی همراه هستند (فصل ۱۷). عدم بلوغ دستگاه‌های بدن در شیرخواران قبل از موعد[1] آنها را مستعد عوارض مهم متعددی می‌کند که عبارتند از: سندرم زجر تنفسی نوزادان (که بیماری غشای هیالن هم نامیده می‌شود)، انتروکولیت نکروزان، سپسیس *(sepsis)*، خونریزی داخل بطنی و داخل ماتریکس زایا(فصل ۲۱)

محدودیت رشد جنینی

گرچه نوزادان قبل از موعد، دارای وزن تولد پایین هستند ولی با سن حاملگی آنها متناسب است. برعکس، تا یک سوم از نوزادان با وزن کمتر از ۲۵۰۰ گرم، در موعد مقرر متولد می‌شوند و بنابراین نارس نیستند امّا دچار رشد کم هستند. این نوزادان کوچک برای سن حاملگی (SGA[2])، از محدودیت رشد جنینی رنج می‌برند. محدودیت رشد جنینی ممکن است در اثر اختلالات جنینی، مادری یا جفتی ایجاد شود، اگر چه در بسیاری از موارد علت اختصاصی آن ناشناخته است.

- فاکتورهای مادری: این گروه با اختلاف زیاد، شایع‌ترین علت اختلال رشد نوزادان SGA می‌باشند. مثال‌های مهم شامل بیماری‌های عروقی مثل پره‌اکلامپسی (فصل ۱۷) و هیپرتانسیون مزمن هستند. وضعیت‌های افزایش انعقادپذیری چه به صورت مادرزادی و یا اکتسابی به میزان فزاینده‌ای به عنوان عامل محدودیت رشد جنین شناخته شده‌اند. تعدادی از موارد قابل پیشگیری عبارتند از: سؤمصرف مواد مخدر توسط مادر، مصرف الکل و کشیدن سیگار به میزان زیاد بسیاری از این علل در پاتوژنز آنومالی‌های مادرزادی هم دخیل هستند. هم داروهای تراتوژن (مثل فنی‌توئین) و هم داروهای غیرتراتوژن باعث محدودیت رشد جنین می‌گردند. سوءتغذیه مادر (مخصوصاً هیپوگلیسمی طولانی مدت) نیز، ممکن است رشد جنین را تحت تأثیر قرار دهد.
- ناهنجاری‌های جنینی: این گروه شامل شرایطی هستند که علی‌رغم تأمین مناسب مواد غذایی توسط مادر، توان رشد جنین کاهش یافته است. این شرایط جنینی شامل اختلالات کروموزومی، آنومالی‌های مادرزادی و عفونت‌های مادرزادی است. عفونت جنینی باید در تمام نوزادان دچار رشد محدود مورد توجه قرار بگیرند و عفونت‌های گروه TORCH یک علت شایع می‌باشد (مطالب بالا را ببینید). وقتی که علت در درون جنین باشد، محدودیت رشد جنینی قرینه[3] می‌باشد (یعنی تمام سیستم‌های عضوی را به صورت برابر تحت تأثیر قرار می‌دهد).
- ناهنجاری‌های جفتی: علل جفتی شامل همه عواملی است که تأمین خون رحمی- جفتی را مختل می‌کنند. مثال‌ها عبارتند از جفت سرراهی[4] (کاشته‌شدن جفت در پایین رحم)، کنده‌شدن جفت[5] (جداشدن جفت از دسیدوا توسط لخته پشت جفتی) یا انفارکتوس جفت. در ناهنجاری‌های جفتی (و مادری) محدودیت رشد جنینی غیرقرینه[6] است (یعنی مغز در مقایسه با ارگان‌های احشایی مانند کبد، دست نخورده باقی می‌ماند).

1- Preterm
2- Small for gestational age
3- Symmetric
4- Placenta previa
5- Placental abruption
6- Asymmetric

نوزاد مبتلا به محدودیت رشد، نه تنها در دوره زمانی حوالی تولد، بلکه در زندگی دوران کودکی و بزرگسالی نیز وضعیت نامساعدی دارد. بنابراین، این افراد در معرض خطر افزایش یافته از نظر ابتلا به اختلال عملکرد مغزی، ناتوانی‌های یادگیری و اختلال حسی (بینایی و شنوایی) قرار دارند.

سندرم زجر تنفسی نوزادان

شایع‌ترین علت زجر تنفسی در نوزادان، سندرم زجر تنفسی[1] *(RDS)* است که به خاطر تشکیل غشاهایی در فضاهای هوایی محیطی نوزادانی که در اثر این بیماری از بین رفته‌اند، بیماری غشای هیالن[2] نیز شناخته می‌شود. RDS معمولاً بیماری نوزادان نارس است. RDS در حدود ۶۰ درصد نوزادانی که قبل از هفته ۲۸ متولد می‌شوند، ۳۰ درصد نوزادانی که بین هفته‌های ۲۸ تا ۳۴ حاملگی به دنیا می‌آیند و کمتر از ۵ درصد آنهایی که بعد از هفته ۳۴ به دنیا می‌آیند، اتفاق می‌افتد. همچنین ارتباط بین این وضعیت و عواملی شامل جنس مذکر، دیابت مادر و زایمان به روش عمل سزارین وجود دارد. از علل کمتر شایع سندرم زجر تنفسی استفاده بیش از حد از آرامبخش در مادر، آسیب به سر جنین حین زایمان، بلع خون یا مایع آمنیوتیک و هایپوکسی داخل رحمی ثانویه به فشار به بند ناف به علت پیچ‌خوردن بند ناف به دور گردن جنین می‌باشد.

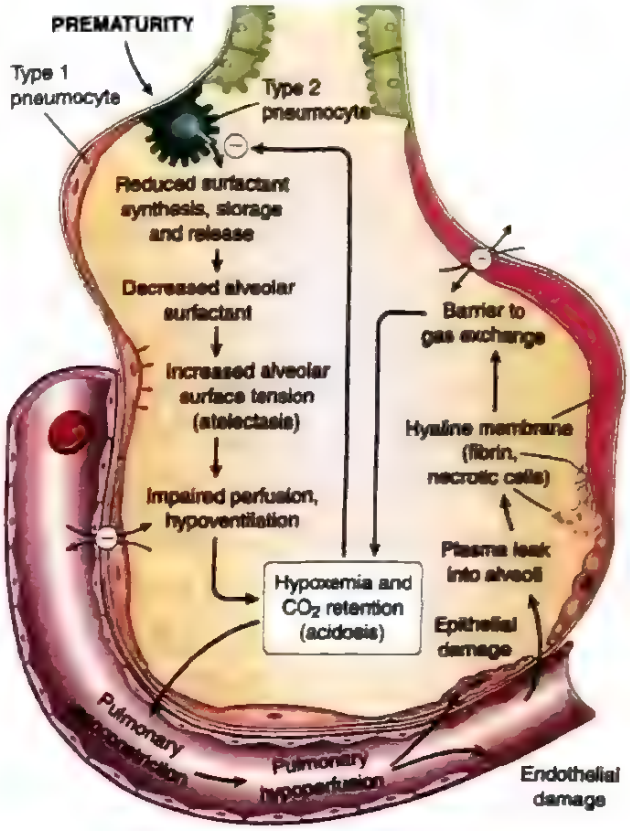
***پاتوژنز.* نقص اساسی در RDS، ناتوانی ریه نابالغ در تولید سورفاکتانت کافی است.** سورفاکتانت مجموعه‌ای متشکل از فسفولیپیدهای سطحی فعال، عمدتاً دی‌پالمیتوئیل فسفاتیدیل کولین (لسیتین) و حداقل دو گروه از پروتئین‌های مرتبط با سورفاکتانت می‌باشد. اهمیت پروتئین‌های مرتبط با سورفاکتانت در عملکرد ریه طبیعی، می‌تواند به وسیله وقوع نارسایی شدید تنفسی در نوزادان مبتلا به کمبود مادرزادی سورفاکتانت که در نتیجهٔ جهش‌های حذف عملکرد در ژن‌های مسئول آن ایجاد می‌شود، مشخص شود. سورفاکتانت توسط پنوموسیت‌های نوع II ساخته می‌شود و با اولین تنفس نوزاد سالم، به سرعت سطح آلوئول‌ها را می‌پوشاند و کشش سطحی را کاهش داده و بدین صورت فشار مورد نیاز برای باز نگهداشتن آلوئول‌ها را کاهش می‌دهد. در ریه‌ای که دچار کمبود سورفاکتانت است، آلوئول‌ها تمایل به کلاپس دارند و تلاش دمی نسبتاً بیشتری در هر تنفس لازم است تا آلوئول‌ها را باز کند. شیرخوار به سرعت از نفس کشیدن خسته می‌شود و آتلکتازی منتشر ایجاد می‌شود. هیپوکسی حاصل از آن، زنجیره‌ای از رویدادها را ایجاد می‌کند که باعث آسیب اپی‌تلیالی و اندوتلیالی شده و در نهایت منجر به تشکیل غشاهای هیالن می‌گردد (شکل ۲۸-۴). این سیر وقایع به علت استفاده از درمان سورفاکتانت، به شدت تغییر کرده است.

هورمون‌ها ساخته‌شدن سورفاکتانت را تنظیم می‌کنند. کورتیکواستروئیدها تشکیل لیپیدهای سورفاکتانت و پروتئین‌های مرتبط با آنها را تحریک می‌کنند. بنابراین، شرایط همراه با فشار داخل رحمی و محدودیت رشد جنین، که آزادشدن کورتیکواستروئید را افزایش می‌دهند، خطر ایجاد RDS را کاهش می‌دهند. برعکس، سطوح جبرانی بالای انسولین در خون نوزادان مادران دیابتی، می‌تواند ساخته‌شدن سورفاکتانت را مهار نماید. این حالت می‌تواند تا حدی خطر بالاتر بروز RDS را در نوزادانی که از مادران دیابتی به دنیا می‌آیند، توجیه نماید. مشخص شده است که زایمان، ساختن سورفاکتانت را افزایش می‌دهد و بنابراین، عمل سزارین قبل از شروع وضع حمل نیز، می‌تواند احتمال بروز RDS را بالا ببرد.

ریخت‌شناسی

ریه‌ها در نوزادان مبتلا به RDS اندازه‌ای طبیعی دارند امّا سنگین و نسبتاً بی‌هوا هستند. این ریه‌ها، رنگ ارغوانی لکه‌داری دارند و از نظر میکروسکوپی، بافت توپر با آلوئول‌های خوب تکامل نیافته دیده می‌شود که اغلب آلوئل‌ها دچار کلاپس (آتلکتازی) شده‌اند. اگر نوزاد در چند ساعت اول عمر بمیرد، تنها بقایای سلولی نکروتیک در برونشیول‌های انتهایی و مجاری آلوئولی دیده خواهد شد. در مراحل بعدی از سیر بیماری، **غشاهای ائوزینوفیلی هیالن** مشخصه بیماری، برونشیول‌های تنفسی، مجاری آلوئولی و آلوئول‌ها را مفروش می‌نماید (شکل ۲۹-۴). این "غشاها" حاوی پنوموسیت‌های نوع II نکروتیک به صورت مخلوط با پروتئین‌های پلاسمایی خارج شده از رگ هستند که قسمت عمدهٔ این پروتئین فیبرینوژن می‌باشد که تبدیل به فیبرین می‌گردد. به صورت قابل توجهی، فقدان واکنش التهابی نوتروفیلی همراه با این غشاها دیده می‌شود. ضایعات بیماری غشاء هیالن، هرگز در نوزادان مرده به دنیا آمده یا نوزادان زنده‌ای که در طی چند ساعت اول بعد از تولد می‌میرند، دیده

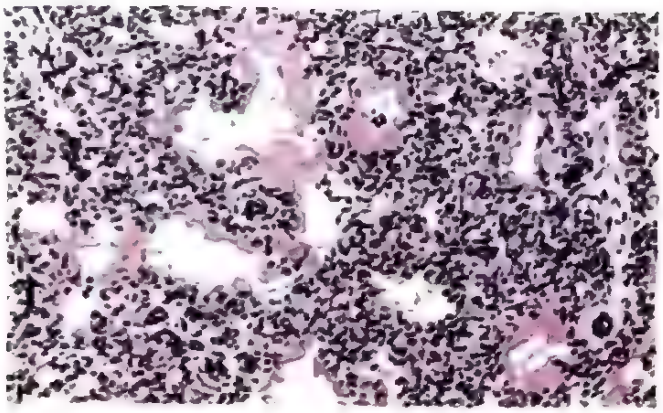
1- Respiratory distress syndrome
2- Hyaline membrane disease



شکل ۲۸-۴. پاتوفیزیولوژی سندرم زجر تنفسی (متن را ببینید).

نمی‌شود. اگر نوزاد مبتلا به RDS بعد از چند روز بمیرد، شواهدی از تغییرات ترمیمی شامل تکثیر پنوموسیت‌های نوع II و فیبروز بینابینی دیده می‌شود.

تظاهرات بالینی. تظاهر بالینی کلاسیک که قبل از دورانی که درمان با سورفاکتانت برون‌زاد ابداع شد، رخ می‌داد، قبلاً شرح داده شد. امروزه، سیر بالینی و پیش‌آگهی RDS نوزادان، به میزان بلوغ و وزن زمان تولد نوزاد و شروع سریع درمان، وابسته است. در کنترل RDS تمرکز بر پیشگیری از آن است که هم با به تأخیرانداختن زایمان تا زمانی که ریه جنین به بلوغ برسد و هم با القاء بلوغ ریه در جنین در معرض خطر توسط تجویز استروئیدها انجام می‌شود. با توجه این اهداف، توانایی ارزیابی دقیق میزان بلوغ ریه جنین، حیاتی است. از آن جا که ترشحات ریه جنین، به داخل مایع آمنیوتیک رها می‌شود، آنالیز فسفولیپیدهای مایع آمنیوتیک به خوبی میزان سورفاکتانت موجود در سطح آلوئول‌ها را تخمین می‌زند. اثبات شده است که استفاده پروفیلاکتیک از سورفاکتانت برون‌زاد در هنگام تولد،



شکل ۲۹-۴. بیماری غشاء هیالن (رنگ‌آمیزی H&E). آتلکتازی و گشادشدگی آلوئول‌ها به طور متناوب می‌تواند دیده شود. به غشاهای هیالن اتوزینوفیلی ضخیم پوشاننده آلوئول‌های متسع توجه کنید.

برای نوزادان به شدت نارس (سن حاملگی زیر ۲۸ هفته)، بسیار سودمند است، به طوری که، امروزه به ندرت نوزادی در اثر RDS حاد فوت می‌کند.

در موارد بدون عارضه، بهبودی در طی ۳ تا ۴ روز شروع می‌شود. اکسیژن درمانی توسط ونتیلاتور بخش اصلی درمان است. هر چند که استفاده از غلظت بالای اکسیژن تجویز شده با ونتیلاتور به مدت طولانی، با دو عارضهٔ به خوبی شناخته شده همراه است: رتینوپاتی نوزادان نارس (فیبروپلازی خلف عدسی[1] در چشم) و دیس‌پلازی برونشی - ریوی[2]. خوشبختانه، امروزه هر دو عارضه به علت استفاده محتاطانه‌تر از روش‌های تهویه، درمان با گلوکوکورتیکوئیدها قبل از تولد و درمان پروفیلاکتیک با سورفاکتانت، به صورت قابل توجهی کمتر شده‌اند. بنابراین، در اینجا به طور خلاصه به این دو اشاره شده است:

- رتینوپاتی نوزادان نارس. پاتوژنز دو مرحله‌ای دارد. در طی مرحلهٔ هیپراکسیک درمان RDS (مرحله I)، بروز عامل رشد پیش رگ‌زایی اندوتلیال عروق (VEGF) به صورت مشخص کاهش می‌یابد، و منجر به آپوپتوز سلول‌های اندوتلیال می‌گردد. بعد از بازگشت به تهویه در هوای نسبتاً هیپوکسیک اتاق، سطوح VEGF دوباره افزایش پیدا می‌کند (مرحله II) و تکثیر عروق شبکیه (نئوواسکولاریزاسیون) را القاء می‌نماید که مشخصهٔ این ضایعات در شبکیه است.

1- Retrolental fibroplasia
2- Bronchopulmonary dysplasia

- اختلال عمده در دیس‌پلازی برونشی- ریوی کاهش شدید دیواره‌دار شدن آلوئول‌ها (که با ساختمان‌های آلوئولی بزرگ و ساده شده تظاهر می‌کند) و ساختار تغییر شکل یافتهٔ مویرگی می‌باشد. فاکتورهای متعددی - هایپرکسمی، هایپرونتیلاسیون، نارس‌بودن، سایتوکاین‌های التهابی و اختلال در تکامل عروقی - با دیسپلازی برونشی- ریوی مربوط بوده و احتمالاً اثر تقویتی یا افزایشی برای تشدید آسیب دارند.

نوزادان بهبود یافته از RDS، هم چنین در معرض خطر بالای ایجاد تعدادی از عوارض دیگر مرتبط با تولد پیش از موعد می‌باشند که عبارتند از: بازماندن مجرای شریانی[1]، خونریزی داخل بطنی و انتروکولیت نکروزان (NEC). بنابراین، اگر چه پیشرفت‌های تکنولوژی به زنده نگهداشتن بسیاری از نوزادان مبتلا به RDS کمک می‌کند، ولی در مقابل شکنندگی شدید وضعیت نوزادان نارس را نیز آشکار می‌کند.

انتروکولیت نکروزان

انتروکولیت نکروزان (NEC) عمدتاً در نوزادان زودرس اتفاق می‌افتد، و بروز این بیماری نسبت معکوسی با سن حاملگی دارد. این بیماری در تقریباً ۱ مورد از ۱۰ نوزاد با وزن زمان تولد بسیار پایین (زیر ۱۵۰۰ گرم) اتفاق می‌افتد.

پاتوژنز. پاتوژنز NEC به صورت چندعاملی است و فاکتورهای دخیل عبارتند از: ۱) نارس‌بودن سد مخاطی روده و سیستم ایمنی، ۲) تغییرات میکروبیوم روده و افزایش رشد باکتری‌های بیماری‌زای بالقوه، ۳) پاسخ التهابی تشدید یافته با تولید سایتوکاین‌ها و کموکاین‌ها در بدن میزبان. واسطه‌های التهابی زیادی در پاتوژنز NEC دخیل هستند. به خصوص فاکتور فعال کننده پلاکتی باعث افزایش نفوذپذیری مخاط از طریق القای آپوپتوز انتروسیت‌ها می‌شود و هم‌چنین با تضعیف اتصالات محکم بین‌سلولی نفوذپذیری مخاط را افزایش می‌دهد. علاوه بر نارسی، بیشتر موارد با تغذیه با شیر (milk feeding) همراه هستند که نشان می‌دهد بعضی از آزارهای پس از تولد (مثل ورود باکتری‌ها) حرکت این آبشار که باعث تخریب بافتی می‌شود را تحریک می‌کنند.

تشخیص

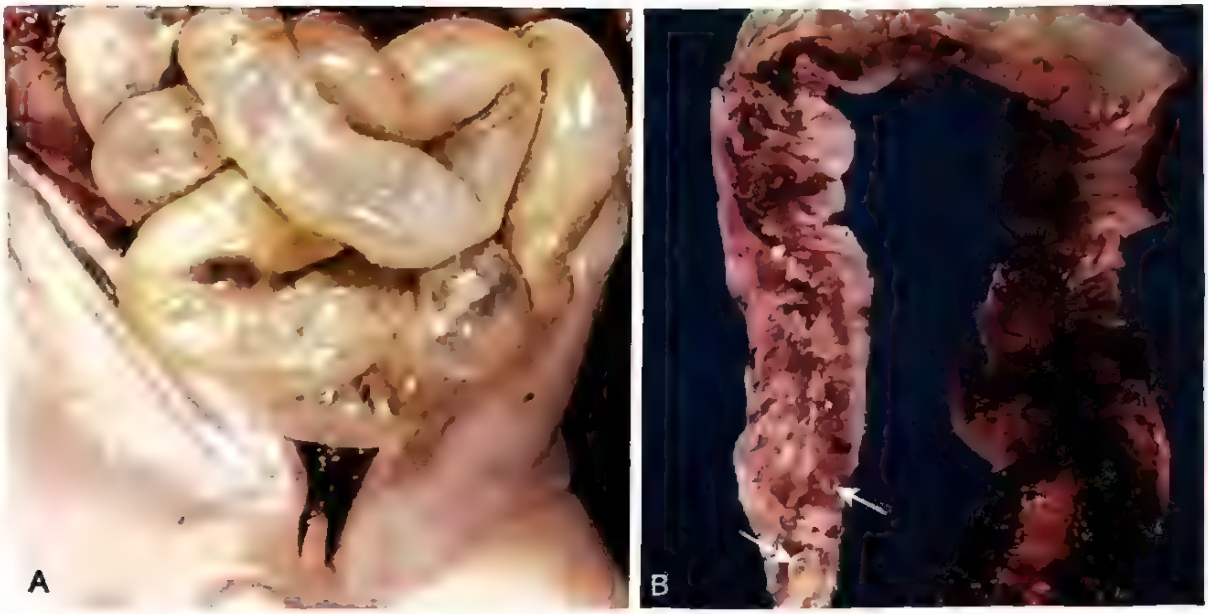
NEC به صورت مشخص ایلئوم انتهایی، سکوم و کولون راست را درگیر می‌کند، اگر چه هر قسمتی از روده بزرگ یا کوچک ممکن است مبتلا شود. قطعه مبتلا مشخصاً متسع، شکننده و دچار احتقان است (شکل ۳۰-۴)، یا می‌تواند گانگرنه شده باشد؛ ممکن است سوراخ‌شدن روده و پریتونیت ناشی از آن دیده شود. از نظر میکروسکوپی، نکروز انعقادی داخل جداری یا مخاطی، زخم، کلونیزه‌شدن باکتری‌ها و حباب‌های گاز در زیر مخاط، همگی ویژگی‌های همراه با NEC هستند. شواهد تغییرات ترمیمی مانند بافت گرانولاسیون و فیبروز، ممکن است مدت کوتاهی بعد از بهبود مرحلهٔ حاد دیده شوند.

سیر بالینی. سیر بالینی تقریباً مشخص است و به صورت شروع مدفوع خونی، اتساع شکمی و ناپایداری گردش خون می‌باشد. عکس‌های رادیوگرافی شکمی اغلب گاز را در داخل جدار روده (پنوماتوز روده‌ای[2]) نشان می‌دهند. در صورت تشخیص زودرس، NEC را اغلب می‌توان به صورت محافظه‌کارانه درمان کرد، امّا در بسیاری از موارد (۲۰ تا ۶۰ درصد) نیاز به مداخلهٔ جراحی شامل برداشتن قطعهٔ نکروتیک روده وجود دارد. NEC با مرگ و میر بالای حوالی تولد همراه است و شیرخواران زنده مانده، اغلب در اثر فیبروز ناشی از روند ترمیم، دچار تنگی‌های روده بعد از NEC می‌شوند.

سندرم مرگ ناگهانی شیرخوار (SIDS)

انستیتو ملی سلامت کودکان و تکامل انسان، *SIDS*[3] را به این صورت تعریف می‌کند: "**مرگ ناگهانی و غیرمنتظره یک شیرخوار با سن کمتر از ۱ سال، که علت مرگ بعد از ارزیابی دقیق، شامل اتوپسی کامل، بررسی صحنه مرگ و مرور شرح حال بالینی، نامشخص بماند**". در بسیاری از موارد مرگ ناگهانی در شیرخواران، یک اساس آناتومیک یا بیوشیمیایی در اتوپسی یافت شده است (جدول ۶-۴)؛ این موارد نباید برچسب SIDS بخورند، بلکه به عنوان مرگ ناگهانی غیرمنتظره شیرخوارگی (SUID)[4] مطرح می‌شوند. مرکز کنترل و پیشگیری بیماری (CDC) تخمین زده است که SIDS مسؤول حدود

1- Patent ductus arteriosus
2- Pneumatosis intestinalis
3- Sudden Infant death syndrome
4- Sudden unexpected infant death



شکل ۳۰-۴. انتروکولیت نکروزان. A. در بررسی بعد از مرگ در یک مورد شدید، تمام روده باریک به صورت مشخصی متسع شده و دیوارهٔ آن به صورت مخاطره‌آمیزی نازک است (این حالت معمولاً بیانگر قریب‌الوقوع‌بودن سوراخ‌شدگی می‌باشد). B. قسمت محتقن ایلئوم، با نواحی انفارکتوس هموراژیک و نکروز تمام جداری، مطابقت دارد. حباب‌های گازی زیرمخاطی (پنوماتوز روده‌ای) را می‌توان در چند ناحیه *(پیکان‌ها)* مشاهده کرد.

نصف موارد SUID در ایالات متحده می‌باشد. جنبه‌ای از SIDS که زیاد در تعریف آن مورد تأکید قرار نمی‌گیرد این است که مرگ شیرخوار عمدتاً در زمان خواب اتفاق می‌افتد و این امر دلیل نام مستعار مرگ تختخواب یا مرگ گهواره‌ای[1] است.

SIDS علت اصلی مرگ شیرخواران بین سنین ۱ ماه و ۱ سال در ایالات متحده است و سومین علت اصلی مرگ در کل شیرخوارگی، بعد از ناهنجاری‌های مادرزادی و بیماری‌های ناشی از نارس‌بودن و وزن پایین زمان تولد، می‌باشد. در ۹۰ درصد موارد، شیرخوار سن کمتر از ۶ ماه دارد و اغلب آنها بین سنین ۲ و ۴ ماهگی هستند. وجود سابقهٔ SIDS در فرزند قبلی، با افزایش پنج برابری خطر نسبی بروز مجدد همراه است؛ کودک‌آزاری تروماتیک باید در تمام موارد به دقت رد شود.

پاتوژنز. **SIDS یک وضعیت چند عاملی است، که در هر مورد خاص، ترکیب متغیری از علل در آن دخیل هستند. سه متغیر در تعامل با هم، ارائه شده است: ۱) شیرخوار آسیب‌پذیر، ۲) تکامل تأخیر یافته در کنترل قلبی تنفسی و ۳) یک یا چند عامل استرس‌زای برون‌زاد.** براساس این مدل، چند عامل شیرخوار را در دوره تکامل بحرانی (یعنی، ۱ ماه تا ۱ سالگی) نسبت به مرگ ناگهانی آسیب‌پذیر می‌کنند. این عوامل مستعدکننده ممکن است مخصوص والدین یا نوزاد باشند، در حالی که عامل یا عوامل استرس‌زای برون‌زاد، مربوط به محیط می‌باشند (**جدول ۶-۴**). اگرچه عوامل متعددی به عنوان عوامل مستعدکنندهٔ شیرخوار پیشنهاد شده است، ولی جالب توجه‌ترین فرضیه این است که SIDS به علت تکامل تأخیری کنترل قلبی - عروقی و بیداری[2] ایجاد می‌شود. ساقه مغز و مخصوصاً بصل‌النخاع، در پاسخ "بیداری" بدن در برابر محرک‌های آسیب‌رسان از قبیل هیپرکاربی دوره‌ای، هیپوکسی و استرس دمایی که در طی خواب ایجاد می‌شود، نقش حیاتی دارند. سیستم سروتونرژیک (5-HT) بصل‌النخاع، در این پاسخ‌های "بیداری" و نیز تنظیم سایر عملکردهای هوموستازی کلیدی مثل تحریک تنفس، فشارخون و رفلکس‌های راه هوایی فوقانی دخیل می‌باشد. اختلالات در پیام‌رسانی وابسته به سروتونین در ساقه مغز، ممکن است اساس زمینه‌ای SIDS در برخی شیرخواران باشد.

از میان علل محیطی بالقوه، احتمالاً خوابیدن در حالت دمر، خوابیدن روی سطوح نرم و استرس دمایی، مهم‌ترین عوامل خطر قابل اصلاح SIDS می‌باشند. مطالعات زیادی به وضوح نشان داده‌اند که خطر SIDS در شیرخوارانی که در وضعیت دمر

1- Crib death and cot death 2- Arausal

جدول ۶-۴. عوامل مرتبط با سندرم مرگ ناگهانی شیرخوار (SIDS)

والدین
سن پایین مادر (زیر ۲۰ سال)
سیگارکشیدن مادر در طی بارداری
سؤاستفاده از داروها در *هرکدام از والدین*، مخصوصاً مصرف ماری‌جوآنا
توسط پدر و مصرف کوکائین و مخدرها توسط مادر
فواصل کوتاه بین حاملگی‌ها
عدم وجود یا با تأخیربودن مراقبت‌های قبل از تولد
گروه اجتماعی - اقتصادی پایین
شیرخوار
اختلالات ساقه مغز همراه با تکامل تأخیری کنترل بیداری و قلبی - ریوی
زودرس‌بودن و یا وزن کم زمان تولد
جنس مذکر
حاصل تولد چند قلویی
SIDS در خواهر یا برادر قبلی
محیط
- خوابیدن در وضعیت دمر یا پهلو
- خوابیدن روی سطوح نرم
- هیپرترمی
اختلالات بعد از مرگ که در موارد مرگ ناگهانی غیرمنتظرهٔ شیرخوار (SUID) یافت شده است*.
عفونت‌ها
میوکاردیت ویروسی
برونکوپنومونی
آنومالی‌های مادرزادی تشخیص داده نشده
تنگی مادرزادی آئورت
منشأ گرفتن نادرست شریان کرونر چپ از شریان ریوی
کودک‌آزاری تروماتیک
خفه‌کردن عمدی (فرزندکشی)
نقایص ژنتیکی و متابولیک
سندروم QT طولانی (مثل جهش‌های SCN5A و KCNQ1)
اختلالات اکسیداسیون اسیدهای چرب (مثل جهش‌های MCAD)

* SIDS، تنها علت SUIDها نیست، بلکه *با رد سایر علل، تشخیص داده می‌شود*. بنابراین انجام اتوپسی غالباً می‌تواند یافته‌هایی را که علت SUID را مشخص می‌کنند، نشان دهد. به این موارد نباید با قاطعیت برچسب "SIDS" زده شود.

KCNQ1، کانال پتاسیم با دروازه ولتاژی عضو ۱ از زیر خانواده KQT؛ MCAD، آسیل کوآنزیم A دهیدروژناز زنجیرهٔ متوسط؛ SCN5A، کانال سدیمی با دروازه ولتاژی نوع V آلفا پلی‌پپتید.

می‌خوابند، آشکارا افزایش می‌یابد که این امر "آکادمی آمریکایی طب کودکان" را بر آن داشت تا توصیه کند که هنگام قراردادن شیرخواران سالم در تخت برای خواب، آنها را در وضعیت خوابیده به پشت قرار دهند. این استراتژی "خواباندن به پشت" میزان مرگ‌های مرتبط با SIDS را از زمان ارائه آن در ۱۹۹۴ به میزان قابل توجهی کاهش داده است. خوابیدن در وضعیت دمر، شیرخوار را در طی خواب به یک یا چند محرک آسیب‌رسان شناخته شده (هیپوکسی، هیپرکاربی و استرس دمایی) مستعد می‌نماید. به علاوه، خوابیدن در حالت دمر، در مقایسه با طاقباز[1] با پاسخ بیداری کمتری همراه خواهد بود.

SIDS با رد سایر تشخیص‌ها داده می‌شود و لذا احتیاج به بررسی دقیق صحنهٔ مرگ و آزمایشات کامل بعد از مرگ می‌باشد. مورد آخر می‌تواند در ۲۰ درصد یا بیشتر از موارد مشکوک به SIDS، یک عامل قطعی را برای مرگ ناگهانی شناسایی کند (**جدول ۶-۴ را ببینید**). عفونت‌ها (به عنوان مثال میوکاردیت ویروسی یا برونکوپنومونی) شایع‌ترین علل SUID می‌باشند و به دنبال آن آنومالی‌های مادرزادی قرار دارند. چند علت ژنتیکی SUID یافت شده است. اختلالات اکسیداسیون اسیدهای چرب به دلیل نقص در آنزیم‌های اکسیداتیو اسیدهای چرب در میتوکندری، می‌تواند مسؤول حدود ۵ درصد از مرگ‌های ناگهانی دوران شیرخوارگی باشد؛ شایع‌ترین آنها، کمبود آسیل کوآنزیم A دهیدروژناز زنجیره متوسط است. تجزیه و تحلیل گذشته‌نگر موارد مرگ ناگهانی شیرخوارگی که در ابتدا تحت مجموعهٔ SIDS قرار گرفتند، همچنین جهش‌هایی در کانال‌های سدیم و پتاسیم قلب را نشان داده است، که منجر به نوعی آریتمی قلبی می‌گردد که با فواصل QT طولانی مشخص می‌شود و این موارد مسؤول کمتر از ۱ درصد موارد SUID می‌باشد.

ریخت‌شناسی

بررسی‌های آناتومیک قربانیان SIDS، یافته‌های بافت‌شناسی متناقضی را نشان داده است. پتشی‌های متعدد شایع‌ترین یافته در اتوپسی موارد مشخص SIDS (حدود ۸۰ درصد موارد) می‌باشد؛ آنها معمولاً در تیموس، پلور احشایی و جداری و اپی‌کارد دیده می‌شوند. ریه‌ها معمولاً محتقن هستند و در اکثر موارد پرخونی عروقی با یا بدون ادم ریوی

1- Supine

آشکار است. مطالعات پیچیده، اختلالات کمّی ساقه مغز از قبیل **هیپوپلازی هسته قوسی**[1] یا در بعضی موارد، کاهش مختصر جمعیت نورونی ساقه مغز را نشان داده است؛ به هر حال این مشاهدات، ثابت نیستند و انجام چنین مطالعاتی نیز در اغلب روش‌های اتوپسی "معمول" عملی نمی‌باشد.

هیدروپس جنینی

هیدروپس جنینی[2] **اصطلاحی است که برای تجمع مایع ادم در حداقل دو حفرهٔ سروزی همراه با ادم زیر پوستی در جنین در طی رشد داخل رحمی استفاده می‌شود.** علل هیدروپس جنینی متعدد هستند. مهم‌ترین علل آن در **جدول ۷-۴** فهرست شده است. در گذشته، آنمی همولیتیک ناشی از ناسازگاری گروه خونی Rh بین مادر و جنین (هیدروپس ایمنی) شایع‌ترین علت بود، اما با پیشگیری موفق از این اختلال در طی حاملگی، سایر علل هیدروپس غیرایمنی به مقصر اصلی تبدیل شده‌اند. تجمع مایع می‌تواند کاملاً متغیر باشد، از ادم منتشر پیشرونده جنین (هیدروپس جنینی) که معمولاً کشنده است، تا درجات موضعی‌تر و خفیف‌تر ادم مانند افیوژن جنبی و افیوژن صفاقی مجزا یا تجمع مایع در پشت گردن (هیگروم سیستیک[3]) که اغلب با حیات منافاتی ندارند (**شکل ۳۱-۴**). ابتدا مکانیسم هیدروپس ایمنی و سپس سایر علل مهم هیدروپس جنینی مورد بحث قرار می‌گیرد.

جدول ۷-۴. علل عمده هیدروپس جنینی*

قلبی عروقی
مالفورماسیون‌ها
تاکی‌آریتمی‌ها
نارسایی با برون‌ده بالا
کروموزومی
سندرم ترنر
تری‌زومی ۲۱، تری‌زومی ۱۸
علل توراسیک
هرنی دیافراگماتیک
آنمی جنینی
α - تالاسمی هموزیگوت
پارووویروس B_{19}
هیدروپس با واسطه ایمنی (ناسازگاری Rh و ABO)
حاملگی دوقلویی
ترانسفوزیون قل به قل
عفونت‌ها (به جز پارووویروس)
سیتومگالوویروس
سیفلیس
توکسوپلاسموزیس

* علت هیدروپس جنینی ممکن است تا ۲۰٪ موارد نامشخص ("ایدیوپاتیک") باشد.

هیدروپس ایمنی

هیدروپس ایمنی ناشی از یک بیماری کم‌خونی همولیتیک با واسطه آنتی‌بادی در نوزادان است که در اثر ناسازگاری گروه خونی بین مادر و جنین ایجاد می‌شود. این ناسازگاری فقط زمانی رخ می‌دهد که جنین شاخص‌های آنتی‌ژنی گلبول‌های قرمز را از پدر به ارث ببرد که برای مادر بیگانه هستند. شایع‌ترین آنتی‌ژن‌هایی که از نظر بالینی به همولیز قابل توجه منجر می‌شوند، آنتی‌ژن‌های گروه خونی Rh و ABO است. از بین آنتی‌ژن‌های متعدد سیستم Rh، فقط آنتی‌ژن D علت عمدهٔ ناسازگاری Rh است. سلول‌های قرمز جنینی ممکن است طی سه ماههٔ آخر حاملگی که دیگر سیتوتروفوبلاست به عنوان سد حضور ندارد یا در جریان زایمان (خون‌ریزی جنینی - مادری[4])، به گردش خون مادری برسند. بنابراین مادر نسبت به آنتی‌ژن‌های خارجی حساس می‌شود و آنتی‌بادی IgG ضد Rh تولید می‌کند که در حاملگی‌های بعدی می‌توانند آزادانه از طریق جفت به جنین رسیده و باعث تخریب سلول‌های قرمز شوند. زمانی که همولیز با واسطهٔ ایمنی شروع شود، آنمی پیشرونده در جنین باعث ایسکمی بافتی، نارسایی قلبی داخل رحمی و تجمع محیطی مایع (ادم) می‌شود. همان طور که بعداً توضیح داده می‌شود، نارسایی قلبی ممکن است مسیر نهایی‌ای باشد که در اثر آن، ادم در بسیاری از موارد هیدروپس جنینی غیرایمنی هم رخ می‌دهد.

چندین عامل بر روی پاسخ ایمنی نسبت به سلول‌های قرمز جنینی Rh مثبتی که به گردش خون مادر می‌رسند، تأثیر می‌گذارند:

1- Hypoplasia of the arcuate nucleus
2- Fetal hydrops
3- Cystic hygroma
4- Fetomaternal bleed

شکل ۳۱-۴. هیدروپس جنینی. A. تجمع منتشر مایع در جنین B. تجمع مایع به خصوص در بافت‌های نرم گردن بیشتر است. به این حالت هیگروم کیستی گفته می‌شود. هیگروم کیستی به طور مشخص در ناهنجاری‌های کروموزومی سرشتی مثل کاریوتیپ 45X دیده می‌شود، اما محدود به آنها نیست.

- وجود همزمان ناسازگاری ABO، مادر را در برابر ایمن‌سازی Rh محافظت می‌کند، زیرا سلول‌های قرمز جنین بلافاصله توسط ایزوهماگلوتینین‌ها (آنتی‌بادی IgM آنتی A یا آنتی B از قبل ساخته شده) پوشیده شده و از گردش خون مادر حذف می‌شوند.
- پاسخ آنتی‌بادی به مقدار آنتی‌ژن ایمن‌ساز بستگی دارد، بنابراین بیماری همولیتیک فقط زمانی رخ می‌دهد که مادر دچار یک خونریزی چشمگیر از طریق جفت (بیشتر از ۱ میلی‌لیتر از گلبول‌های قرمز Rh مثبت) شده باشد.
- ایزوتیپ آنتی‌بادی مربوطه مهم است زیرا آنتی‌بادی‌هایی از نوع ایمونوگلوبولین G (IgG) (و نه IgM) قادر به عبور از جفت هستند. مواجهه اولیه با آنتی‌ژن Rh، تشکیل آنتی‌بادی‌های IgM را تحریک می‌کند، بنابراین، بیماری Rh در حاملگی اول بسیار ناشایع است. مواجهه ثانویه در طی حاملگی‌های بعدی، عموماً باعث بروز یک پاسخ سریع آنتی‌بادی IgG می‌شود.

توجه به نقش حساس‌سازی قبلی در پاتوژنز بیماری همولیتیک Rh نوزادان، به کنترل درمانی چشمگیر آن در سال‌های اخیر منجر شده است. در حال حاضر، به مادران Rh منفی در ۲۸ هفتگی و طی ۷۲ ساعت بعد از زایمان یک نوزاد Rh مثبت، ایمونوگلوبولین Rh (RhIg) تجویز می‌شود. RhIg محل‌های آنتی‌ژنی بر روی سلول‌های قرمز جنین که ممکن است در جریان زایمان به گردش خون مادری نشت کرده باشند، را می‌پوشاند و به این ترتیب از حساس‌سازی طولانی مدت نسبت به آنتی‌ژن‌های Rh جلوگیری می‌کند.

به علت موفقیت قابل توجه به دست آمده در پیشگیری از بیماری همولیتیک Rh، در حال حاضر ناسازگاری مادری جنینی ABO شایع‌ترین علت بیماری همولیتیک ایمنی نوزادان است. اگر چه ناسازگاری ABO تقریباً در ۲۰ تا ۲۵ درصد از حاملگی‌ها رخ می‌دهد ولی فقط بخش کوچکی از نوزادانی که متعاقب آن به دنیا می‌آیند، دچار بیماری همولیتیک می‌شوند و اغلب این بیماری، بسیار خفیف‌تر از بیماری ناسازگاری همولیتیک Rh

است. سیر کمتر شدید بیماری می‌تواند تا حدی به بیان آنتی‌ژن‌های A و B روی سلول‌های زیادی علاوه بر گلبول‌های قرمز مربوط باشد که همانند اسفنجی برای آنتی‌بادی منتقل شده عمل می‌کنند. بیماری همولیتیک ABO تقریباً فقط در نوزادانی با گروه خونی A یا B رخ می‌دهد که از مادرانی با گروه خونی O به دنیا بیایند. ایزوهماگلوتینین‌های طبیعی ضد A و ضد B موجود در مادران دارای گروه خونی O معمولاً از نوع IgM است و بنابراین از جفت عبور نمی‌کند. با این حال، به دلایلی که هنوز کاملاً مشخص نشده است، برخی از زنان دارای گروه خونی O، حتی بدون حساس‌سازی قبلی، دارای آنتی‌بادی‌های IgG برعلیه آنتی‌ژن‌های گروه A یا B (یا هر دو) هستند. بنابراین، اولین نوزاد به دنیا آمده ممکن است مبتلا شود. هیچ روش مؤثری برای جلوگیری از بیماری همولیتیک ناشی از عدم سازگاری ABO وجود ندارد.

هیدروپس غیرایمنی

علل عمده هیدروپس غیرایمنی شامل اختلالات همراه با نقایص قلبی - عروقی، ناهنجاری‌های کروموزومی و کم خونی جنینی است.

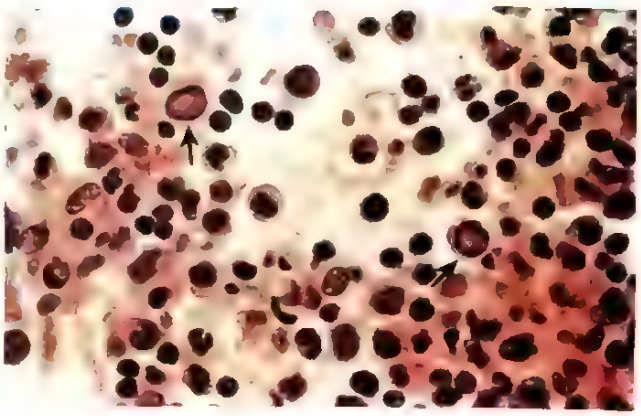
- نقایص ساختاری قلبی- عروقی و اختلالات عملکردی (مثل آریتمی‌ها) ممکن است باعث نارسایی قلبی داخل رحمی و هیدروپس شوند. از بین اختلالات کروموزومی، کاریوتیپ 45X (سندرم ترنر) و تریزومی ۲۱ و ۱۸، با هیدروپس جنینی همراهی دارند که اغلب، اساس آن وجود ناهنجاری‌های زمینه‌ای ساختمانی قلب است، اگر چه در سندرم ترنر ممکن است اختلال در درناژ لنفاوی از گردن، باعث تجمع مایع در پشت گردن (هیگروم کیستی) شود.
- کم‌خونی‌های جنینی به دلایلی غیر از ناسازگاری Rh یا ABO نیز باعث هیدروپس می‌شوند. در واقع در برخی نقاط جهان (مانند آسیای جنوب شرقی)، کم خونی جنینی شدید ناشی از آلفا تالاسمی هموزیگوت، احتمالاً شایع‌ترین علت هیدروپس جنینی است.
- عفونت از طریق جفت توسط پارووویروس B_{19} به طور فزاینده‌ای به عنوان یک علت مهم هیدروپس جنینی تشخیص داده شده است. این ویروس، وارد پیش‌سازهای اریتروئیدی (نورموبلاست‌ها) می‌شود و در آنجا تکثیر می‌یابد. آپوپتوز نورموبلاست‌ها باعث آپلازی گلبول‌های قرمز می‌گردد. انکلوزیون‌های داخل هسته‌ای پارووویروسی را می‌توان در داخل پیش‌سازهای اریتروئیدی مغز استخوان مشاهده کرد (شکل ۳۲-۴).

اساس هیدروپس در کم خونی جنینی با هر دو علت ایمنی و غیر ایمنی، ایسکمی بافتی همراه با اختلال عملکرد ثانویه میوکارد و نارسایی گردش خون است. علاوه بر این، ممکن است نارسایی کبدی ثانویه همراه با از دست رفتن عملکرد سنتزی کبد، در ایجاد هیپوآلبومینمی، کاهش فشار انکوتیک پلاسما و ادم دخیل باشد.

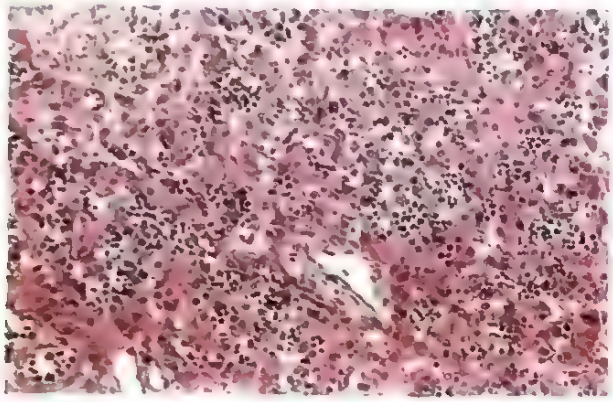
ریخت‌شناسی

یافته‌های آناتومیک در جنین‌های دچار تجمع مایع داخل رحمی، هم از نظر شدت بیماری و هم از نظر علت زمینه‌ای متفاوت است. همان طور که قبلاً بیان شد، هیدروپس جنینی دارای شدیدترین و فراگیرترین تظاهر است (شکل ۳۱-۴ را ببینید) و درجات کمتر ادم مانند تجمع مایع مجزا در پلور، صفاق یا پشت گردن ممکن است رخ دهد. بدین صورت، نوزادان ممکن است مرده به دنیا بیایند، طی چند روز اول بمیرند یا کاملاً بهبودی بیابند. وجود نماهای دیس‌مورفیک، مطرح‌کنندهٔ اختلالات کروموزومی سرشتی زمینه‌ای است، بررسی‌های بعد از مرگ ممکن است ناهنجاری قلبی را نشان بدهند. در هیدروپس همراه با کم خونی جنینی، جنین و جفت هر دو مشخصاً رنگ‌پریده هستند؛ در اغلب موارد کبد و طحال به علت احتقان و نارسایی قلبی، بزرگ شده‌اند. علاوه بر این، در مغز استخوان هیپرپلازی جبرانی پیش‌سازهای اریتروئیدی دیده می‌شود (استثنای قابل توجه آن آپلازی گلبول‌های قرمز مربوط به پارووویروس است) و خون‌سازی خارج از مغز استخوان در کبد، طحال و احتمالاً سایر بافت‌ها مانند کلیه‌ها، ریه‌ها و غدد لنفاوی و حتی قلب وجود دارد (شکل ۳۳-۴). فعالیت خون‌سازی افزایش یافته، باعث حضور تعداد زیادی از پیش‌سازهای اریتروئیدی شامل نورموبلاست‌ها و حتی اریتروبلاست‌های نابالغ‌تر در گردش خون محیطی می‌شود (اریتروبلاستوز جنینی).

حضور همولیز در ناسازگاری Rh یا ABO، با عوارض اضافی ناشی از افزایش بیلی‌روبین در گردش، حاصل از تخریب سلول‌های قرمز همراه است. زمانی که



شکل ۳۲-۴. مغز استخوان شیرخوار مبتلا به عفونت پارووویروس B_{19}. *پیکان‌ها* دو پیش‌ساز ردهٔ اریتروئید با انکلوزیون‌های بزرگ و هموژن داخل هسته‌ای و یک حلقهٔ محیطی احاطه کننده از کروماتین باقی‌مانده را نشان می‌دهد.



شکل ۳۳-۴. جزایر متعدد خون‌سازی خارج از مغز استخوان. *(سلول‌های کوچک آبی)* در بین هپاتوسیت‌های بالغ. در این نمونه بافت‌شناسی از شیرخواری با هیدروپس جنینی غیرایمنی، به صورت پراکنده دیده می‌شوند.

هیپربیلی‌روبینمی واضح وجود دارد (معمولاً بالای ۲۰mg/dL در شیرخواران رسیده و اغلب کمتر از آن در نوزادان نارس)، دستگاه عصبی مرکزی ممکن است صدمه ببیند. بیلی‌روبین غیرکونژوگه در گردش توسط بافت مغز برداشته می‌شود و به طور آشکار اثری سمی بر آن اعمال می‌کند. گانگلیون‌های قاعده‌ای و ساقه مغز به خصوص، مستعد رسوب پیگمان بیلی‌روبین هستند که به پارانشیم آنها نمای زرد شاخصی می‌بخشد (کرن‌ایکتروس[1]) (شکل ۳۴-۴).

شکل ۳۴-۴. کرن‌ایکتروس. هیپربیلی‌روبینمی شدید در دورهٔ نوزادی - به طور مثال، ثانویه به هیدرولیز ایمنی - باعث رسوب رنگدانه بیلی‌روبین *(پیکان‌ها)* در پارانشیم مغز می‌شود. علت ایجاد آن، این است که در مقایسه با بزرگسالان، سد خونی - مغزی در دوره نوزادی، تکامل کمتری دارد. شیرخوارانی که زنده می‌مانند، دچار عوارض طولانی مدت عصبی می‌شوند.

سیر بالینی. تشخیص زودهنگام هیدروپس جنینی، ضروری است، زیرا حتی موارد شدید را گاه می‌توان با درمان به موقع نجات داد. هیدروپس ایمنی ناشی از ناسازگاری Rh را می‌توان با اطمینانی معقول پیش‌بینی کرد، زیرا شدت آن به خوبی با عیار به سرعت بالارونده تیتر آنتی‌بادی Rh در مادر در طی حاملگی همخوانی دارد. شناسایی قبل از تولد و مدیریت جنین در معرض خطر، با آمنیوسنتز و ظهور روش‌های نمونه‌گیری از پرزهای کوریونی و خون جنینی تسهیل شده است. اگر گلبول‌های قرمز جنین توسط آنتی‌بادی‌های مادری پوشانده شده باشند، تست آنتی‌گلوبولین مستقیم (تست کومبس مستقیم) (فصل ۱۰) انجام شده روی خون بند ناف جنینی مثبت است. وضعیت Rh جنین را می‌توان با تعیین توالی DNA جنین در خون یا مایع آمنیوتیک مادر مشخص کرد. موارد همولیز شدید داخل رحمی در صورت شناسایی، ممکن است با ترانسفوزیون داخل عروقی جنینی از طریق بند ناف و زایمان زودتر از موعد درمان شوند. بعد از تولد، فتوتراپی مفید است زیرا نور مرئی، بیلی‌روبین را به دی‌پیرول‌هایی که به راحتی دفع می‌شوند، تبدیل می‌کند. همان

1- Kernicterus

طور که قبلاً بحث شده است، در اغلب موارد تجویز RhIg به مادر می‌تواند از وقوع هیدروپس ایمنی در حاملگی‌های بعدی، جلوگیری کند. پیش‌بینی بیماری همولیتیک گروه ABO دشوارتر است، اما با آگاهی از وجود ناسازگاری خونی بین مادر و پدر و از طریق تعیین میزان هموگلوبین و بیلی‌روبین در نوزاد آسیب‌پذیر تازه متولد شده، به راحتی پیش‌بینی می‌شود. در موارد کشنده هیدروپس جنینی، بررسی کامل بعد از مرگ، جهت تعیین علت هیدروپس و رد یک علت بالقوه راجعه از قبیل اختلالات کروموزومی، ضروری است.

تومورها و ضایعات تومور مانند شیرخوارگی و کودکی

نئوپلاسم‌های بدخیم دومین علت شایع مرگ در کودکان بین سنین ۴ و ۱۴ سالگی هستند؛ تنها تصادفات هستند که تلفات بیشتری دارند. تومورهای خوش‌خیم حتی از سرطان‌ها نیز شایع‌ترند.

گاه تفکیک تومورهای حقیقی از ضایعات تومور مانند براساس زمینه‌های ریخت‌شناسی، در شیرخوار و کودک دشوار است. در این زمینه دو دسته از ضایعات تومور مانند باید شناسایی شوند.

- **هتروتوپی**[1] **یا کوریستوم**[2] به سلول‌ها یا بافت‌های از نظر میکروسکوپی طبیعی که در محل‌های غیرطبیعی جای گرفته‌اند گفته می‌شود. مثال‌هایی از آن شامل «بقایای» بافت پانکراس یافت شده در جدار معده یا روده کوچک، یا توده کوچکی از سلول‌های آدرنال یافت شده در کلیه، ریه‌ها، تخمدان‌ها یا سایر نقاط است. بقایای هتروتوپی معمولاً اهمیت بالینی اندکی دارند، اما به دلیل شباهت ظاهری ممکن است با نئوپلاسم‌ها اشتباه شوند.
- **هامارتوم**[3] به رشد بیش از حد امّا کانونی سلول‌ها و بافت‌های بومی اندامی که هامارتوم در آن رخ می‌دهد، گفته می‌شود. اگر چه عناصر سلولی بالغ هستند و مانند عناصر یافت شده در بقیهٔ آن اندام هستند، امّا ساختار طبیعی بافت احاطه‌کننده خود را نشان نمی‌دهند. مرز بین هامارتوم و نئوپلاسم خوش‌خیم اغلب ناواضح است زیرا هر دو ناحیه کلونال هستند. همانژیوم، لنفانژیوم، رابدومیوم قلب و آدنوم کبد مثال‌هایی از ضایعاتی هستند که حد واسط بین هامارتوم و نئوپلاسم را نشان می‌دهد. اگرچه از نظر بافت‌شناسی این ضایعات خوش‌خیم هستند اما آنها می‌توانند عوارض جدی به علت اندازه یا محل قرارگیری ایجاد کنند.

نئوپلاسم‌های خوش‌خیم

در حقیقت، در گروه سنی کودکان، تقریباً با هر نئوپلاسمی ممکن است مواجه شویم، امّا به سه مورد از آنها یعنی همانژیوم‌ها، لنفانژیوم‌ها و تراتوم‌ها، در اینجا اشاره می‌کنیم.

همانژیوم‌ها شایع‌ترین نئوپلاسم‌های شیرخوارگی هستند. هر دوی همانژیوم کاورنو (غاری) و مویرگی ممکن است دیده شود (فصل ۸)، اگرچه همانژیوم‌های مویرگی کودکان نسبت به بالغین اغلب پرسلول‌تر هستند و بنابراین ممکن است به شکل نگران کننده‌ای تظاهر یابند. در کودکان، اغلب همانژیوم‌ها روی پوست، به خصوص پوست صورت و سر قرار دارند و به صورت ضایعات نامنظم، قرمز تا ارغوانی می‌باشند که از شکل پلاک مسطح تا ندولار می‌توانند داشته باشند (شکل ۳۵-۴). همانژیوم‌ها ممکن است با بزرگ‌ترشدن کودک بزرگ‌تر شوند، امّا در بسیاری از موارد به طور خود به خود پسرفت می‌کنند (شکل ۳۶-۴). بخش عمده‌ای از همانژیوم‌های سطحی، صرفاً از نظر زیبایی اهمیت دارند؛ به ندرت، تظاهری از یک اختلال ارثی همراه با بیماری‌های ارگان‌های داخلی مثل سندرم فون هیپل لیندو[4] هستند که ناشی از فقدان هموزیگوت ژن سرکوبگر تومور *VHL* می‌باشد (فصل ۱۰). زیرمجموعه‌ای از همانژیوم‌های کاورنوی CNS می‌توانند در زمینه‌های خانوادگی رخ بدهند؛ خانواده‌های مبتلا جهش‌هایی را در یکی از سه ژن مالفورماسیون کاورنوی مغزی[5] (CCM) دربردارند.

لنفانژیوم‌ها معادل لنفاوی همانژیوم‌ها هستند. بررسی میکروسکوپی لنفانژیوم، فضاهای کیستی و کاورنو را نشان می‌دهد که به وسیله سلول‌های اندوتلیال مفروش شده و توسط تجمعات لنفوئید احاطه گردیده‌اند؛ این فضاها معمولاً حاوی مایعی کم رنگ هستند. این ضایعات ممکن است روی پوست رخ بدهند، امّا در نواحی عمیق‌تر گردن، زیر بغل، مدیاستن و خلف صفاق نیز دیده می‌شوند و در این نواحی اهمیت بیشتری دارند. اگر چه این ضایعات از نظر بافت‌شناسی خوش‌خیم هستند، اما بعد از تولد اندازه آنها معمولاً افزایش می‌یابد و ممکن است، به ساختمان‌های مدیاستن یا تنه‌های عصبی در زیر بغل دست‌اندازی کنند.

1- Heterotopia
2- Choristoma
3- Hamartoma
4- Von Hippel-Lindau syndrome
5- Cerebral covernous malformation

شکل ۳۵-۴. همانژیوم مویرگی ندولار در پشت یک دختر ۱۸ ماهه.

شکل ۳۷-۴. تراتوم ساکروکوکسیژئال. به اندازهٔ ضایعه در مقایسه با شیرخوار توجه کنید.

شکل ۳۶-۴. همانژیوم مویرگی مادرزادی (A) در بدو تولد و (B) در ۲ سالگی بعد از آن که ضایعه دچار پسرفت خود به خودی شده است.

تراتوم‌ها نئوپلاسم‌هایی هستند که از هر سه لایهٔ زایا تشکیل شده‌اند: اکتوردرم، اندودرم و مزودرم. تراتوم‌ها ممکن است به صورت ضایعات خوش‌خیم کیستیک کاملاً تمایز یافته (تراتوم‌های بالغ) یا به صورت ضایعات با پتانسیل بینابینی (تراتوم‌های نابالغ)، یا به صورت تراتوم‌های واضحاً بدخیم رخ دهند. تراتوم‌های ساکروکوکسیژئال، شایع‌ترین تراتوم‌های دوران کودکی هستند که مسؤول ۴۰ درصد یا بیشتر از این موارد می‌باشند (شکل ۳۷-۴). با در نظر گرفتن هم‌پوشانی مکانیسم‌های زمینه‌ای مالفورماسیون‌های مادرزادی و سرطان‌زایی، این نکته جالب توجه است که حدود ۱۰ درصد تراتوم‌های ساکروکوکسیژئال با ناهنجاری مادرزادی، نقایص اولیهٔ پسین روده و ناحیهٔ کلواک و سایر نقایص خط وسط (مانند مننگوسل، اسپینابیفیدا) همراهی دارند و به نظر نمی‌رسد نتیجهٔ اثرات موضعی تومور باشند. حدود ۷۵ درصد از این تومورها، تراتوم‌های بالغ با سیر خوش‌خیم هستند و حدود ۱۲ درصد به طور آشکار، بدخیم می‌باشند. بقیه، تراتوم‌های نابالغ نامیده می‌شوند و استعداد بروز بدخیمی در آنها به مقدار عناصر بافتی نابالغ موجود بستگی دارد. اغلب تراتوم‌های خوش‌خیم در شیرخواران کم سن‌تر (۴ ماهگی یا

جدول ۸-۴. نئوپلاسم‌های بدخیم شایع شیرخوارگی و کودکی

۰-۴ سالگی	۵-۹ سالگی	۱۰-۱۴ سالگی
لوسمی	لوسمی	لوسمی
رتینوبلاستوم	رتینوبلاستوم	کارسینوم هپاتوسلولار
نوروبلاستوم	نوروبلاستوم	سارکوم بافت نرم
تومور ویلمز	کارسینوم هپاتوسلولار	استئوسارکوم
هپاتوبلاستوم	سارکوم بافت نرم	کارسینوم تیروئید
سارکوم بافت نرم (به خصوص رابدومیوسارکوم)	سارکوم یوئینگ	لنفوم هوچکین
تراتوم	تومورهای CNS	
تومورهای CNS	لنفوم	

کمتر) مشاهده می‌شود، در حالی که کودکان مبتلا به ضایعات بدخیم اغلب سن بالاتری دارند.

نئوپلاسم‌های بدخیم

سیستم‌های ارگانی که بیشتر از همه در شیرخوارگی و کودکی توسط نئوپلاسم‌های بدخیم درگیر می‌شوند عبارتند از: دستگاه خون‌ساز، بافت عصبی و بافت‌های نرم (جدول ۸-۴). توزیع این بیماری‌ها، برعکس بزرگسالان است، زیرا در بزرگسالان تومورهای اپی‌تلیال ریه، پستان، پروستات و کولون شایع‌ترین موارد هستند. نئوپلاسم‌های بدخیم شیرخوارگی و کودکی از نظر بیولوژی و بافت‌شناسی با تومورهای بدخیم بزرگسالان متفاوت هستند. تفاوت‌های عمده به شرح زیر است:

- شواهد نسبتاً زیاد ارتباط نزدیک بین تکامل غیرطبیعی (تراتوژنز) و القای تومور (اونکوژنز)، مطرح کنندهٔ یک نقص مشترک در سلول بنیادی است.
- شیوع جهش‌های ردهٔ زایا که فرد را مستعد سرطان می‌کند در حالی که جهش‌های سوماتیک در سرطان‌های بالغین شایع هستند.
- گرایش بدخیمی‌های جنینی و نوزادی به پسرفت خودبخودی یا «تمایز» به عناصر بالغ
- بقا عمر بهتر یا درمان قطعی بسیاری از تومورهای کودکی، به طوری که امروزه به کاهش اثرات تأخیری نامطلوب شیمی‌درمانی و رادیوتراپی در افراد زنده مانده، مثل ایجاد بدخیمی‌های ثانویه، توجه بیشتری می‌شود.

از نظر بافت‌شناسی، بسیاری از نئوپلاسم‌های بدخیم کودکان منحصر به فرد هستند. به طور کلی، این نئوپلاسم‌ها نمای میکروسکوپی بدوی[1] (رویانی) نشان می‌دهند تا نمای میکروسکوپی پلئومورفیک - آناپلاستیک و اغلب تظاهرات ارگانوژنز اختصاصی محل منشأ تومور را نشان می‌دهند. بسیاری **از تومورهای کودکی به خاطر ظاهر بافت‌شناسی بدوی‌شان، مجموعاً تومورهای سلول کوچک گرد آبی[2] نامیده می‌شوند.** صفحات سلولی متشکل از هسته‌های گرد و کوچک، این تومورها را مشخص می‌کنند که شامل نوروبلاستوم، لنفوم (فصل ۱۰)، رابدومیوسارکوم (فصل ۱۹)، سارکوم یووینگ[3] (فصل ۱۹)، مدولوبلاستوم، رتینوبلاستوم و برخی موارد تومور ویلمز است. اغلب براساس بررسی‌های بافت‌شناسی جنبه‌های مشخصه کافی جهت ارائه تشخیص قطعی وجود دارد، اما مطالعات مولکولی تأییدی، هم برای تشخیص و هم برای تعیین پیش‌آگهی بدخیمی‌های کودکی، به طور رایج مورد استفاده می‌باشند. سه تومور شایع - نوروبلاستوم، رتینوبلاستوم و تومور ویلمز - در این جا شرح داده می‌شوند تا تفاوت‌های بین تومورهای کودکان و بزرگسالان مشخص شود. رتینوبلاستوم در فصل ۲۹ بحث خواهد شد.

نوروبلاستوم

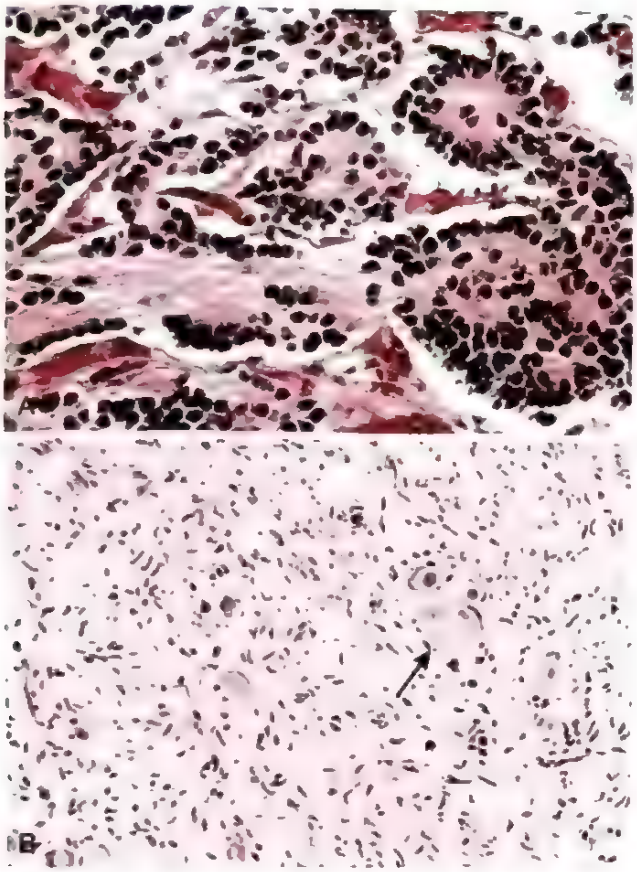
واژه "نوروبلاستیک" شامل تومورهای گانگلیون‌های سمپاتیک و مدولای آدرنال است که از سلول‌های ستیغ عصبی ابتدایی که در این محل‌ها قرار دارند، مشتق

1- Primitive
2- Small round blue cell tumors
3- Ewing Sarcoma

می‌شوند؛ نوروبلاستوم مهم‌ترین عضو این خانواده است. این تومور، دومین تومور توپر بدخیم شایع دوران کودکی بعد از تومورهای مغز بوده و مسؤول ۷ تا ۱۰ درصد تمام نئوپلاسم‌های کودکان و ۵۰ درصد بدخیمی‌های تشخیص داده شده در دوران شیرخوارگی است. نوروبلاستوم چندین ویژگی منحصر به فرد را در سیر طبیعی خود نشان می‌دهد که شامل پسرفت خود به خودی و بلوغ خود به خودی یا القاء شده توسط درمان است. این تومور اغلب به صورت تک‌گیر رخ می‌دهد ولی ۱ تا ۲ درصد به صورت خانوادگی، با توارث اتوزومی غالب هستند و در این موارد نئوپلاسم هر دو غدهٔ آدرنال یا محل‌های اتونومی اولیه متعدد را درگیر می‌کند. جهش‌های رده زایا در ژن کیناز لنفوم آناپلاستیک *(ALK)*[1] با استعداد خانوادگی به نوروبلاستوم ارتباط داده شده است. جهش‌های سوماتیک کسب عملکرد *ALK* نیز در ۸٪ تا ۱۰٪ از نوروبلاستوم‌های تک‌گیر مشاهده شده است و شاخص‌های پیش‌آگهی وخیم هستند. کارآزمایی‌های بالینی در مورد کاربرد مهارکننده‌هایی که تیروزین کیناز ALK جهش یافته را مورد هدف قرار می‌دهند، در حال انجام هستند. برخی از سرطان‌های ریه نیز حاوی جهش ALK هستند و به مهارکننده‌های ALK پاسخ می‌دهند.

ریخت‌شناسی

در دوران کودکی، حدود ۴۰ درصد نوروبلاستوم‌ها از مدولای آدرنال منشأ می‌گیرند. بقیه، هر جایی در طول زنجیرهٔ سمپاتیک دیده می‌شوند که شایع‌ترین محل‌ها، ناحیهٔ پاراورتبرال شکم (۲۵٪) و مدیاستن خلفی (۱۵٪) می‌باشد. از لحاظ ماکروسکوپی، نوروبلاستوم از نظر اندازه از ندول‌های ریز از نظر بالینی خاموش (ضایعات درجا) تا توده‌های بزرگ با وزن بیش از ۱ کیلوگرم، متغیر است. اکثریت این ضایعات خاموش، پسرفت خود به خودی پیدا می‌کنند، احتمالاً به این دلیل که دارای جهش‌های تجمع یافته کافی نیستند تا تغییر شکل بدخیمی کامل را نشان دهند. برخی از نوروبلاستوم‌ها حدود واضح دارند، ولی بقیه ارتشاح پیدا می‌کنند و به ساختارهای اطراف از جمله کلیه‌ها، ورید کلیوی و ورید اجوف تهاجم کرده و گاهی اوقات آئورت را در بر می‌گیرند. در برش عرضی، آنها از بافت، خاکستری - برنزه و نرم تشکیل شده‌اند. تومورهای بزرگ‌تر اغلب مناطقی از نکروز، نرم‌شدگی و خون‌ریزی دارند.



شکل ۳۸-۴. A. نوروبلاستوم. این تومور از سلول‌های کوچکی که در داخل ماتریکس رشته‌ای ظریف (نورویپل) قرار گرفته‌اند، تشکیل شده است. یک سودوروزت هومر - رایت (سلول‌های توموری که دور یک هستهٔ مرکزی از نورویپل به صورت هم‌مرکز قرار گرفته‌اند) در گوشه بالا و راست تصویر دیده می‌شود. B. گانگلیونوروم. ناشی از بلوغ خود به خود یا القا شده توسط درمان نوروبلاستوم. با دسته‌هایی از سلول‌های گانگلیونی بزرگ با هسته‌های وزیکولی و سیتوپلاسم ائوزینوفیلی فراوان *(پیکان)* مشخص می‌شود. سلول‌های دوکی شکل شوان در استرومای زمینه‌ای وجود دارند.

از نظر بافت‌شناسی، نوروبلاستوم از سلول‌های کوچک با ظاهر بدوی با هسته‌های پررنگ، سیتوپلاسم مختصر و حدود سلولی نامشخص که به صورت صفحات توپر رشد می‌کنند، تشکیل شده‌اند (شکل ۳۸A-۴). میزان فعالیت میتوزی، تجزیه هسته (کاریورکسی) و پلئومورفیسم ممکن است واضح باشند. در پس‌زمینه تومور، اغلب مواد رشته‌ای مختصر ائوزینوفیلی (نورویپل) که به زواید عصبی نوروبلاست‌های بدوی مربوط می‌گردند، دیده می‌شود. به طور شاخص، آنچه

1- Anaplastic lymphoma kinase

که سودوروزت‌های هومر - رایت[1] نامیده می‌شوند می‌تواند یافت شود، که در آن سلول‌های توموری در محیط یک فضای مرکزی که با نورویپل‌ها پر شده است به صورت هم‌مرکز قرار گرفته‌اند (فقدان یک لومن مرکزی حقیقی، باعث نام سودو است). سایر ویژگی‌های کمک کننده عبارتند از: شناسایی نشانگرهای عصبی مثل انولاز اختصاصی نورون[2] به روش ایمونوهیستوشیمی و نشان دادن گرانول‌های ترشحی کوچک سیتوپلاسمی متصل به غشاء حاوی کاته‌کولامین، از طریق مطالعات فراساختاری (میکروسکوپ الکترونی).

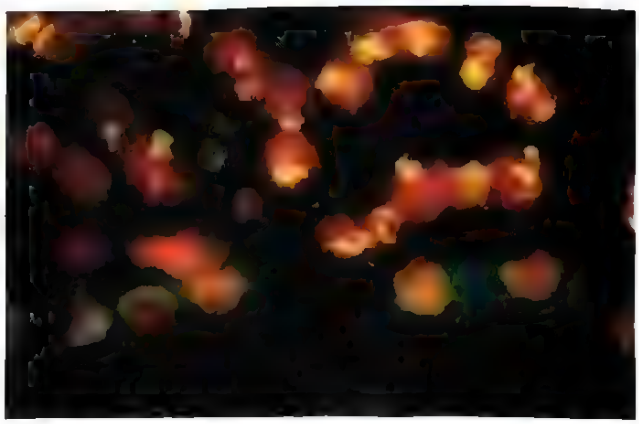
بعضی از نئوپلاسم‌ها، نشانه‌های بلوغ را، به صورت خود به خودی یا با القاء توسط درمان نشان می‌دهند. سلول‌های بزرگ‌تر که دارای سیتوپلاسم فراوان‌تر همراه با هسته‌های بزرگ وزیکولی و یک هستک واضح هستند، نشان‌دهندهٔ سلول‌های گانگلیونی در مراحل مختلف بلوغ می‌باشند. این سلول‌ها ممکن است به صورت مخلوط با نوروبلاست‌های بدوی در تومورها یافت شوند (گانگلیونوروبلاستوم[3]). حتی ضایعاتی که بهتر تمایز یافته‌اند، حاوی سلول‌های بسیار بزرگ فراوان مشابه سلول‌های گانگلیونی بالغ، در غیاب نوروبلاست‌های باقی‌مانده می‌باشند؛ چنین نئوپلاسم‌هایی را گانگلیونوروم[4] می‌نامند (شکل ۳۸B-۴). بلوغ نوروبلاست‌ها به سلول‌های گانگلیونی، معمولاً با ظهور سلول‌های شوان و پیش‌آگهی بهتر تومور همراه است.

سیر بالینی. عوامل زیادی بر روی پیش‌آگهی تأثیر می‌گذارند، اما مهم‌ترین آنها مرحله تومور و سن بیمار است.

- **تعیین مرحله نوروبلاستوم.** سیستم جهانی تعیین مرحلهٔ نوروبلاستوم اهمیت بسیاری در تعیین پیش‌آگهی دارد. چهار مرحله (۴-۱) براساس گسترش موضعی، منطقه‌ای و دوردست تعریف شده است. باید توجه ویژه‌ای به مرحله ۴S (S به معنی "خاص" است) کرد، زیرا دورنمای این بیماران با وجود گسترش بیماری، عالی است. در این وضعیت (مرحلهٔ 4S) تومور اولیه محدود به یک ناحیه است اما به علت وجود متاستاز محدود به کبد، پوست و مغز استخوان بدون درگیری استخوان، در مرحله ۴S قرار می‌گیرد. اساس بیولوژیک این رفتار خوب تومور واضح نیست.
- **سن بیمار.** کودکان کوچک‌تر از ۱۸ ماه دورنمای بسیار مطلوب‌تری را نسبت به کودکان بزرگ‌تر نشان می‌دهند. اغلب نئوپلاسم‌های تشخیص داده شده در کودکان طی ۱۸ ماه اول زندگی در مراحل ۱ یا ۲، یا مرحله 4S هستند (خطر کم)، در حالی که نئوپلاسم‌های کودکان بزرگتر براساس سایر متغیرهای پیش‌آگهی در گروه با خطر "متوسط" یا "بالا" طبقه‌بندی می‌شوند.
- **بافت‌شناسی** یک متغیر مستقل در تعیین پیش‌آگهی در تومورهای نوروبلاستیک می‌باشد؛ شواهد استرومای شوانی و تمایز گانگلیوسیتیک، شاخص پیش‌آگهی مطلوب می‌باشد.
- **تقویت انکوژن** در *MYCN* اثر عمیقی روی پیش‌آگهی می‌گذارد. تقویت *MYCN* حدود ۲۵ تا ۳۰ درصد تومورهای اولیه، وجود دارد؛ هر چه تعداد کپی‌ها بیشتر باشد، پیش‌آگهی بدتر خواهد بود. تقویت *MYCN* در محل ژن 2p23-p24 به صورت اکتساب کروموزومی، خود را نشان نمی‌دهد، بلکه به صورت کروموزوم‌های کوچک دوتایی[5] خارج از کروموزوم‌های معمولی و یا مناطق رنگ‌آمیزی شده همگن روی کروموزوم‌های دیگر تظاهر می‌کند (شکل ۳۹-۴). **در حال حاضر، تقویت *MYCN* مهم‌ترین اختلال ژنتیکی مورد استفاده به منظور طبقه‌بندی تومورهای نوروبلاستیک می‌باشد و به صورت اتوماتیک و بدون توجه به مرحله بیماری یا سن، تومور را به عنوان دارای خطر "بالا" مطرح می‌کند.** در یک مطالعهٔ بزرگ کودکان با تومورهای، دارای تقویت *MYCN* بقای بدون بیماری ۵۰٪ در برابر بقای ۹۰٪ در افراد بدون تقویت *MYCN* داشته‌اند.
- **پلوئیدی *DNA*** دیگر فاکتور تعیین پیش‌آگهی می‌باشد، تومورهایی که هیپردیپلوئید هستند (با اکتسابات تمام کروموزوم) پیش‌آگهی بسیار مطلوب‌تری نسبت به تومورهایی که دیپلوئید[6] هستند، دارند.

کودکان کوچکتر از ۲ سال مبتلا به نوروبلاستوم، اغلب به صورت برجستگی شکمی ناشی از توده شکمی، تب و کاهش وزن مراجعه می‌نمایند. در کودکان بزرگ‌تر، نوروبلاستوم تا زمانی که متاستاز باعث هپاتومگالی، آسیت و درد استخوانی شود، ممکن است توجهی را به خود جلب نکند. نوروبلاستوم ممکن است به طور گسترده‌ای از طریق سیستم‌های خونی و لنفاتیک به ویژه به کبد، ریه‌ها، استخوان‌ها و نیز مغز استخوان متاستاز

1- Homer-Wright pseudorosettes
2- Neuron specific enolase
3- Ganglioneuroblastoma
4- Ganglioneuroma
5- Double minute
6- Diploid



شکل ۳۹-۴. FISH با استفاده از پروب نشانه‌گذاری شده با فلوئورسین برای MYCN، روی یک مقطع بافتی حاوی نوروبلاستومای کلیه. به سلول‌های نوروبلاستوم در نیمه بالایی شکل با نواحی وسیع رنگ‌گیری *(زرد- سبز)* توجه کنید؛ این حالت با MYCN تقویت شده به شکل نواحی رنگ‌گیری به صورت یکنواخت منطبق است. سلول‌های اپی‌تلیوم توبول کلیوی در نیمه پایینی شکل هیچ رنگ‌گیری هسته‌ای و رنگ‌گیری سیتوپلاسم زمینه‌ای *(سبز)* را نشان نمی‌دهند.

بدهد. در نوزادان، نوروبلاستوم منتشر، ممکن است با متاستازهای متعدد پوستی همراه با تغییر رنگ شدید پوست به رنگ آبی تظاهر کند. حدود ۹۰ درصد از نوروبلاستوم‌ها بدون توجه به محلشان کاته‌کولامین تولید می‌کنند (مشابه کاتکول آمین‌های همراه با فئوکروموسیتوم‌ها)، که این پدیده خود را به صورت یک ویژگی تشخیصی مهم نشان می‌دهد (یعنی، بالابودن سطح خونی کاتکول‌آمین‌ها و بالارفتن سطح ادراری متابولیت‌های کاتکول‌آمین نظیر وانیلیل مندلیک اسید [VMA] و هوموانیلیک اسید [HVA]). در این نئوپلاسم‌ها با وجود ساخته‌شدن کاتکول آمین‌ها، فراوانی هیپرتانسیون بسیار کمتر از فئوکروموسیتوم است (فصل ۱۸).

رتینوبلاستوم

رتینوبلاستوم، شایع‌ترین تومور بدخیم اولیه داخل چشمی در دوران کودکی است. ژنتیک مولکولی رتینوبلاستوم پیش‌تر بحث شده است (فصل ۶). حدود ۴۰ درصد از این تومورها با جهشی در ردهٔ سلول‌های زایا، در ژن *RB* همراهی دارند و بنابراین قابل توارث هستند. باقی تومورها، به صورت تک‌گیر بروز می‌کنند که دارای جهش ژن *RB* در سلول‌های سوماتیک می‌باشند. موارد خانوادگی به طور مشخص تومورهای متعدد و دوطرفه ایجاد می‌کنند، اگر چه می‌توانند تک کانونی و یک طرفه هم باشند. تومورهای تک‌گیر غیرارثی، یک طرفه و تک کانونی هستند. بیماران دچار رتینوبلاستوم خانوادگی هم چنین در معرض خطر افزایش یافته ابتلا به استئوسارکوم و سایر تومورهای بافت نرم هستند. ریخت‌شناسی و ویژگی‌های بالینی رتینوبلاستوم در فصل ۲۱ بحث می‌شود.

تومور ویلمز

تومور ویلمز یا نفروبلاستوم شایع‌ترین تومور اولیهٔ کلیه در کودکان است و اغلب موارد در کودکان سنین بین ۲ تا ۵ سال رخ می‌دهد. این تومور چند مفهوم مهم از تومورهای دوران کودکی را مشخص می‌کند: ارتباط بین مالفورماسیون‌های مادرزادی و افزایش خطر بروز تومورها؛ شباهت بافت‌شناسی بین تومور و اندام در حال تکامل و در نهایت موفقیت قابل توجه در درمان تومورهای دوران کودکی. هر کدام از این موارد در بحث بعدی، ارائه خواهند شد.

سه گروه از مالفورماسیون‌های مادرزادی با افزایش خطر تومور ویلمز همراه هستند. اینها شامل سندرم *WAGR* (تومور ویلمز، فقدان عنبیه[1]، ناهنجاری‌های تناسلی و عقب‌ماندگی ذهنی)، سندرم دنیس - دراش[2] *(DDS)* و سندرم بکویت- ویدمن *(BWS)*[3] می‌باشند. در حدود یک سوم از بیماران مبتلا به سندرم WAGR به این تومور مبتلا خواهند شد. گروه دیگری از بیماران، آنهایی که مبتلا به آنچه "سندرم دنیس- دراش (DDS)" نامیده می‌شود، هستند که خطر بالاتری (حدود ۹۰٪) جهت ابتلا به تومور ویلمز دارند. سندرم DD با دیس‌ژنزی گنادی و نفروپاتی با شروع زودرس مشخص می‌شود که هر دوی این بیماری‌ها با اختلالات ژن تومور ویلمز ۱ *(WT1)* روی کروموزوم 11p13 همراه هستند. البته ماهیت اختلال ژنتیکی متفاوت است: بیماران مبتلا به سندرم WAGR، فقدان ماده ژنتیکی (یعنی حذف) *WT1* را نشان می‌دهند، در حالی که افراد مبتلا به سندرم DDS یک جهش غیرفعال‌کنندهٔ منفی غالب در *WT1* دارند که با عملکرد پروتئین *WT1* طبیعی که از آلل دیگر *WT1* ساخته می‌شود، تداخل می‌نماید. *WT1* برای تکامل طبیعی کلیه و گناد حیاتی است؛ بنابراین جای تعجب ندارد که غیر فعال‌شدن ساختاری یک کپی این ژن، منجر به اختلالات ادراری - تناسلی در انسان گردد.

1- Anirdia
2- Denys-Drash syndrome
3- Beckwith-Wiedemann syndrome

گروه سوم بیماران، افراد مبتلا به سندرم بکویت - ویدمن (BWS) هستند که در آنها هم خطر ابتلا به تومور ویلمز افزایش یافته است. این بیماران دچار بزرگی ارگان‌های خاص بدن (مثل زبان، کلیه‌ها یا کبد) یا همه قطعات بدن (همی‌هیپرتروفی) هستند. جایگاه ژنتیکی درگیر در این بیماران زیر باند p15.5 کروموزوم 11، دیستال به جایگاه *WT1* می‌باشد. این ناحیه حاوی چند ژن است که شامل فاکتور رشد شبه انسولین ۲ *(IGF-2)* می‌باشد. ژن *IGF-2* به صورت طبیعی از آلل پدری بروز می‌یابد، در حالی که آلل مادری نشان‌گذاری می‌گردد. در بعضی تومورهای ویلمز، فقدان نشان‌گذاری (بروز مجدد *IGF2* به وسیلهٔ آلل مادری) می‌تواند نشان داده شود و این امر منجر به بروز بیش از حد پروتئین *IGF2* می‌شود و فرض شده است که این پروتئین منجر به بزرگی عضو و تومورزایی می‌گردد. بیماران مبتلا به BWS، علاوه بر تومور ویلمز، در معرض خطر بالای ابتلا به هپاتوبلاستوم، تومورهای قشر آدرنال، رابدومیوسارکوم و تومورهای پانکراس نیز می‌باشند.

در مقایسه با تومورهای ویلمز سندرمی، اختلالات مولکولی زمینه‌ای تومورهای تک‌گیر (غیرسندرمی) که شامل حدود ۹۰٪ از کل موارد در بچه‌ها می‌باشد، به تازگی روشن شده است. جهش‌های کسب عملکرد در ژن کدکنندهٔ بتا-کاتنین[1] (فصل ۶) در حدود ۱۰٪ از تومورهای ویلمز تک‌گیر نشان داده شده است. در ۲۰-۱۵٪ موارد، جهش‌های مکرر در ژن‌های کدکنندهٔ پروتئین‌های دخیل در پردازش microRNA رخ می‌دهد؛ این مسأله منجر به کاهش سطوح بسیاری از microRNAهای بالغ به ویژه موارد دخیل در "تغییر شکل مزانشیمال به اپی‌تلیال" در طی مراحل ریخت‌زایی کلیه می‌شود. فقدان تغییرشکل مزانشیمال به اپی‌تلیال[2] احتمالاً به تداوم باقی‌ماندن "بقایای" بلاستمی[3] در کلیه منجر می‌شود (ادامه بحث را ببینید)، که به تومور ویلمز تکامل می‌یابند. در نهایت، تومورهایی حاوی جهش‌های *TP53* با پیش‌آگهی اختصاصاً ضعیفی همراهند و اغلب نمای بافت‌شناسی آناپلاستیک واضحی دارند.

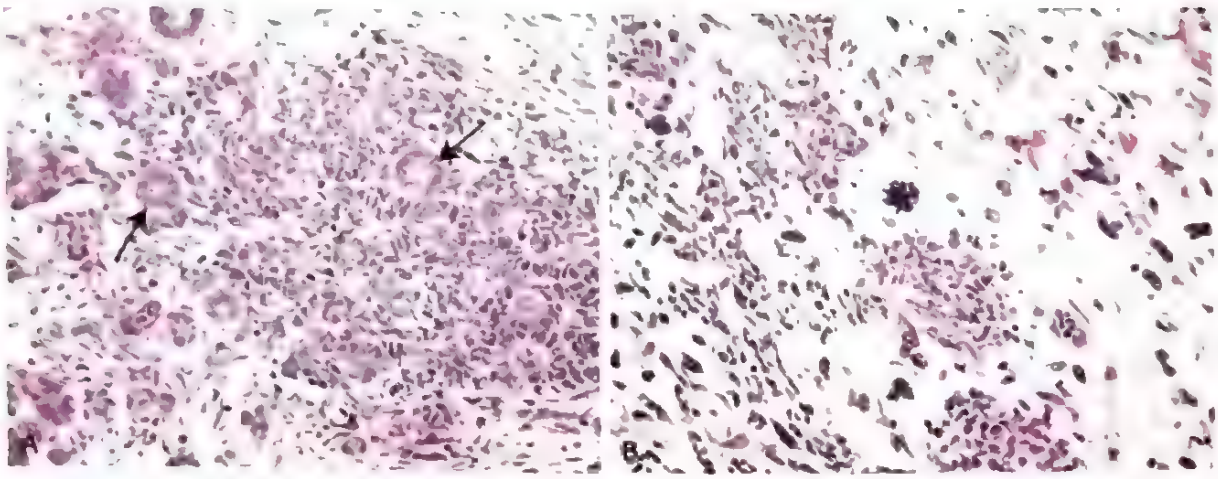
ریخت‌شناسی

تومور ویلمز اغلب به صورت یک توده بزرگ، منفرد و با حاشیهٔ مشخص خود را نشان می‌دهد، اگر چه در ۱۰ درصد موارد در زمان تشخیص، دوطرفه یا چند مرکزی است. در مقطع عرضی، تومور نرم، هموژن و به رنگ قهوه‌ای روشن تا خاکستری همراه با چند کانون خونریزی، دژنراسیون کیستی و نکروز است (شکل ۴۰-۴).

شکل ۴۰-۴. تومور ویلمز در قطب تحتانی کلیه که مشخصهٔ آن رنگ قهوه‌ای روشن مایل به خاکستری و حاشیه‌های کاملاً مشخص است.

از نظر میکروسکوپی، تومورهای ویلمز با تلاش قابل تشخیص تومور برای بازسازی و تقلید مراحل مختلف نفروژنز مشخص می‌شوند. ترکیب سه مرحله‌ای کلاسیک، انواع سلولی بلاستمی[4]، استرومایی و اپی‌تلیالی در اغلب ضایعات مشاهده می‌شود، اگر چه درصد هر یک از اجزاء متفاوت است (شکل ۴۱A-۴). صفحاتی از سلول‌های کوچک آبی که ویژگی‌های متمایزکنندهٔ اندکی دارند، جزء بلاستمی را مشخص می‌کند. "تمایز" اپی‌تلیالی اغلب به شکل لوله‌ها یا گلومرول‌های ناقص است. ماهیت سلول‌های استرومایی معمولاً فیبروبلاست یا میکسوئید است، اگر چه "تمایز" به عضله مخطط ناشایع نمی‌باشد. تقریباً ۵ درصد از تومورها حاوی کانون‌هایی از آناپلازی هستند (سلول‌هایی با هسته‌های بزرگ پر رنگ و پلئومورف با میتوزهای غیرطبیعی) (شکل ۴۱B-۴ را ببینید). حضور آناپلازی با وجود جهش‌های اکتسابی *TP53* و مقاومت به شیمی‌درمانی همراهی دارد.

1- β-catenin
2- Mesenchymal to epithelial transformation
3- Blastemal rest
4- Blastemal



شکل ۴۱-۴. A. تومور ویلمز همراه با سلول‌های آبی محکم به هم چسبیده که جزء بلاستمی و توبول‌های بدوی پراکنده *(پیکان‌ها)*، جزء اپی‌تلیومی را نشان می‌دهند. B. آناپلازی موضعی در سایر نواحی این تومور ویلمز وجود دارد، که به وسیله سلول‌هایی با هسته‌های پررنگ و پلئومورف و یک میتوز غیرطبیعی مشخص می‌شوند *(مرکز شکل)*. غلبه نمای مورفولوژی بلاستمی و وجود آناپلازی منتشر با ضایعات مولکولی خاص همراه هستند (متن را ببینید).

بقایای نفروژنی[1]، ضایعات پیش‌ساز مشهور تومور ویلمز هستند و گاهی در پارانشیم کلیوی مجاور تومور وجود دارند. بقایای نفروژنیک حاوی مخلوطی از سلول‌ها مشابه سلول‌های مشاهده شده در تومور ویلمز هستند که گاهی اوقات با توبول‌ها یا گلومرول‌های نابالغ مخلوط هستند. اثبات و گزارش وجود بقایای نفروژنی در نمونه‌های برش داده شده، اهمیت دارد، زیرا این بیماران در معرض خطر افزایش یافته ایجاد تومور ویلمز در کلیه سمت مقابل هستند.

سیر بالینی. بیماران به صورت معمول با یک توده شکمی قابل لمس که ممکن است به آن سوی خط وسط و به سمت پایین به درون لگن گسترش پیدا کرده باشد مراجعه می‌نمایند. با شیوع کمتر ویژگی‌های حین مراجعه تب و درد شکمی، هماچوری یا گاهی انسداد روده ناشی از فشار تومور می‌باشند. پیش‌آگهی مبتلایان به تومور ویلمز به طور کلی بسیار خوب است و نتایج عالی با ترکیبی از نفرکتومی و شیمی درمانی به دست آمده است. وجود آناپلازی منتشر نشان‌دهندهٔ پیش‌آگهی بد بیماری است.

تشخیص مولکولی بیماری‌های ژنتیک

فاکتورهای متعددی باعث گسترش سریع تشخیص‌های مولکولی از یک قلمرو تحقیقاتی، به حضور گسترده در آزمایشگاه‌های بالینی شده است. این فاکتورها عبارتند از: ۱) تعیین توالی ژنوم انسان و قراردادن این اطلاعات در منابع اطلاعاتی قابل دسترس برای عموم؛ ۲) در دسترس بودن تعداد زیادی کیت‌های واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR) اختصاصی آماده شده برای شناسایی اختلالات ژنتیکی خاص؛ ۳) دسترسی به میکروآرایه‌هایی با قدرت تفکیک بالا ("تراشه‌های ژن") که می‌توانند هم DNA و هم RNA را در مقیاس ژنومی با استفاده از یک الگوی منفرد بررسی کنند، و در نهایت ۴) به وجودآمدن تکنولوژی‌های تعیین توالی خودکار و با توان بالای نسل جدید ("Next Gen"). دو پیشرفت آخر، خصوصاً در زمینه تحقیقات جدید برای روشن‌کردن اساس ژنتیک اختلالات پیچیده و مندلی، مفید بوده است. اگرچه بحث در مورد جزئیات تشخیص‌های مولکولی از محدودهٔ این کتاب خارج است، بعضی از روش‌های بهتر شناخته شده در پاراگراف‌های بعدی تأکید شده است. بدون توجه به تکنیک استفاده شده، انحراف ژنتیکی مورد مطالعه می‌تواند یا در سلول‌های ردهٔ زایا (که در تمامی سلول‌های فرد مبتلا وجود دارد، همانند جهش *CFTR* در بیمار مبتلا به فیبروز کیستیک) و یا در ردهٔ سوماتیک (محدود به انواع خاصی از بافت‌ها یا ضایعات، همانند تقویت*MYCN* در سلول‌های نوروبلاستوما) وجود داشته باشد. با در نظر گرفتن این مطلب، منشأ نمونه استفاده شده برای آزمایش تعیین می‌شود (به عنوان مثال لنفوسیت‌های خون محیطی، بزاق، بافت تومور).

1- Nephrogenic rests

اندیکاسیون‌های آنالیز ژنتیکی

به طور کلی، موارد استفاده از آنالیز ژنتیکی را می‌توان به شرایط وراثتی و شرایط اکتسابی تقسیم کرد. در شرایط وراثتی، تست ژنتیک می‌تواند در هر یک از مراحل قبل از تولد یا بعد از تولد ارائه داده شود. این تست ممکن است شامل سیتوژنتیک متداول، FISH، روش‌های تشخیصی مولکولی یا ترکیبی از این تکنیک‌ها باشد.

آنالیز ژنتیکی قبل از تولد را باید به تمام بیمارانی که در معرض خطر داشتن فرزندان دچار اختلالات سیتوژنتیک هستند، پیشنهاد کرد. این آنالیز را می‌توان بر روی سلول‌های به دست آمده از طریق آمنیوسنتز، نمونه‌های بیوپسی پرزهای جفتی یا DNA جنینی عاری از سلول در خون مادری انجام داد. برخی اندیکاسیون‌های مهم به صورت زیر است:

- مادر با سن بالا (بیش از ۳۴ سال)، زیرا خطر تری‌زومی‌ها در آنها افزایش یافته است.
- وضعیت تأیید شده ناقل برای جابجایی دوطرفه متعادل، جابجایی رابرتسونی یا معکوس‌شدن[1] (در این موارد گامت‌ها ممکن است نامتعادل باشند و بنابراین فرزندان در معرض ایجاد اختلالات کروموزومی هستند).
- اختلالات جنینی مشاهده شده در سونوگرافی، یا یک نتیجه غیرطبیعی در غربالگری معمول خون مادری
- یک اختلال کروموزومی یا اختلال مندلی که فرزند قبلی را مبتلا نموده باشد.
- تعیین جنسیت جنین وقتی که بیمار یا شریک جنسی او، ناقل تأیید شده برای یک اختلال ژنتیکی وابسته به X است.

آنالیز ژنتیکی بعد از تولد اغلب بر روی لنفوسیت‌های خون محیطی انجام می‌شود. موارد انجام آن شامل موارد زیر است:

- ناهنجاری‌های مادرزادی متعدد
- شک به سندرم‌های متابولیک
- عقب‌ماندگی ذهنی و/ یا تأخیر در تکامل توجیه نشده
- آناپلوئیدی مشکوک (مثل تظاهرات سندرم داون) یا سایر اختلالات کروموزومی سندرمی (مثل حذف‌ها، معکوس‌شدگی‌ها)
- شک به اختلالات کروموزوم جنسی (مثل سندرم ترنر)
- شک به سندرم X شکننده
- ناباروری برای رد اختلالات کروموزوم‌های جنسی
- سقط‌های خودبه‌خودی مکرر برای رد کردن جابه‌جایی متعادل در یک والد

تغییرات ژنتیکی اکتسابی، همانند جهش‌های سوماتیک در بدخیمی، به طور فزاینده‌ای به یک موضوع مورد تمرکز زیاد در آزمایشگاه‌های تشخیص مولکولی، به ویژه با ظهور درمان‌های هدفمند تبدیل شده است. اگرچه تست‌های ژنی منفرد (جهش‌های *EGFR* یا *BRAF*، تقویت ژنی *HER2*) سال‌هاست که برای آگاهی‌بخشی به تصمیمات درمانی به کار رفته است، در حال حاضر ظهور روش‌های تعیین توالی نسل جدید مقرون به صرفه، امکان بررسی تعداد زیادی از ژن‌های کدکننده (اغلب ظرف مدت ۱۰۰ ثانیه) و همچنین جابجایی‌های مربوط به سرطان را در یک ارزیابی منفرد فراهم می‌نماید. معمولاً تیم بالینی، «گزارش ژنومی» مربوط به سرطان بیمار را که شامل توصیه‌های مولکولی بالقوه جهت درمان هدفمند است، دریافت می‌نماید. تمرکز عمده دیگر تشخیص‌های مولکولی، تشخیص سریع بیماری‌های عفونی، نظیر توبرکلوز مشکوک یا پاتوژن‌های ویرولانت مثل SARS-CoV-2، با استفاده از رویکردهای بر پایه DNA بوده است. به طور کلی، این روش‌ها زمان مورد نیاز برای تشخیص را از چندین هفته به چندین روز کاهش داده‌اند. در کنار تشخیص اولیه پاتوژن‌ها، آزمایشگاه‌های تشخیص مولکولی می‌توانند در شناسایی مقاومت درمانی (به عنوان مثال جهش‌های اکتسابی در ویروس‌های آنفلوانزا که آنها را در برابر داروهای ضد ویروس مقاوم می‌سازد) و پایش اثر درمانی با استفاده از ارزیابی‌های "بار ویروسی"[2] در خون دخیل باشند. پارامترهای مشابهی (اندازه‌گیری اثر درمان و ظهور مقاومت) نیز به طور گسترده‌ای در بیماران مبتلا به بدخیمی به کار می‌رود.

به علت پیشرفت‌های سریع در تشخیص‌های مولکولی، واژه‌هایی نظیر "درمان شخصی"[3] و "پزشکی دقیق"[4] به طور فزاینده‌ای برای نشان دادن درمان‌های متناسب با نیازهای فردی بیمار استفاده می‌شود.

تست‌های مولکولی و کاربرد آنها

قلمرو تست‌های بیماری‌های ژنتیکی به سرعت در حال گسترده‌شدن است. یک خلاصهٔ مختصر از روش‌های آزمایش فعلی و استفاده از آنها در تشخیص بیماری‌های ژنتیکی در جدول ۹-۴ آورده شده است. تست‌هایی که برای تأیید تشخیص

1- inversion
2- Viral load
3- Personalized therapy
4- Precision medicine

جدول ۹-۴. تست‌های آزمایشگاهی برای اختلالات ژنتیکی

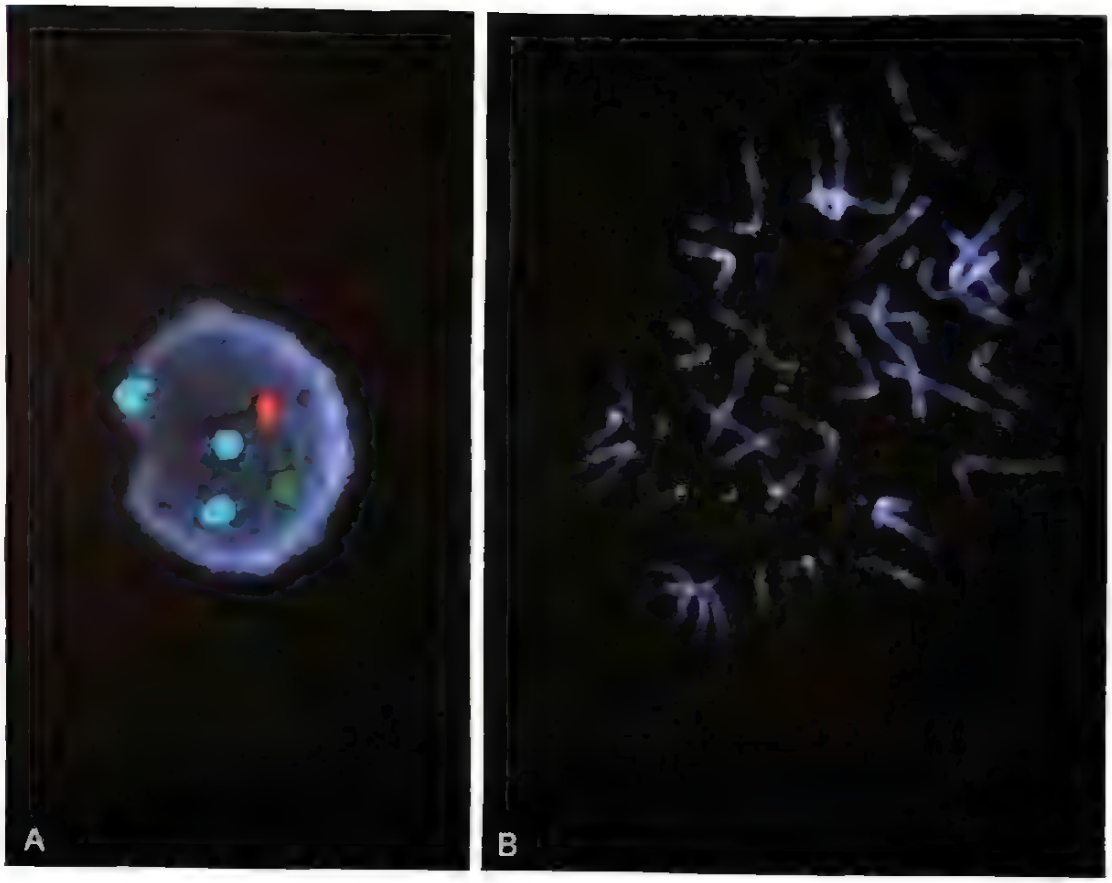
نوع تست	کاربردها و مثال‌ها
سنجش‌های بیوشیمی	
سنجش کمی متابولیت‌ها یا الکترولیت‌ها	تشخیص سطوح غیرطبیعی متابولیت‌ها در بیماری‌های متابولیک (مثل فنیل‌کتونوری)، تشخیص سطح بالای کلر در عرق (فیبروز سیستیک)
سنجش فعالیت آنزیم	تشخیص کمبود آنزیم (مثل اسید مالتاز در بیماری پمپه، کمبود G6PD)
الکتروفورز هموگلوبین	تشخیص هموگلوبین‌های غیرطبیعی (مثل هموگلوبین داسی)
سنجش‌های سایتوژنتیک	
کاریوتایپ	تغییرات ساختاری قابل رؤیت کروموزوم‌ها (تریزومی ۲۱ در سندرم داون)
هیبریداسیون درجا فلورسنت (FISH)	تغییرات ساختاری جزئی یا میکروسکوپی در کروموزوم‌ها (سندرم 22q11.2del)
سنجش‌های سایتوژنتیک مولکولی	
تقویت پروب وابسته به لیگاسیون چندگانه	حذف‌های کوچک و الحاق (مانند حذف جزئی BRCA1 در سرطان پستان خانوادگی)
هیبریداسیون ژنومی مبتنی بر آرایه	تغییر در تعداد کپی‌ها (تری‌زومی ۲۱ در سندرم داون)
توالی‌یابی نسل جدید (NGS)	تغییر در تعداد کپی‌ها، جابه‌جایی‌ها (بیشتر در بالین برای تعیین تغییرات تعداد کپی‌های سوماتیک و جابه‌جایی در سلول‌های سرطانی استفاده می‌شود)
ارزیابی‌های ژنتیکی	
PCR اختصاصی برای آلل و روش‌های مرتبط	تغییرات جفت بازهای خاص (تغییر منفرد مثل جهش هموگلوبین داسی یا تغییرات چندگانه مثل جهش *CFTR* در فیبروز کیستیک)
توالی‌یابی sanger DNA	جهش‌های تک‌ژنی (مثل گلوکز ۶ فسفاتاز در بیماری ون ژیرکه)
توالی‌یابی نسل جدید (NGS)	جهش در ژن‌های زیاد یا نواحی غیرکدشونده (در بالین برای تعیین جهش‌های سوماتیک در سلول‌های سرطانی و در تحقیق برای کشف جهش‌های منجر به فنوتیپ‌های تاشایع استفاده می‌شود)

بیماری‌های ژنتیکی مختلف استفاده می‌شوند به گونه‌ای طراحی شده‌اند تا عامل ژنتیکی بیماری‌ها و گاهاً تأثیر آن ژن‌های جهش یافته بر ساخت پروتئین‌ها را مشخص کنند. این تست‌ها به صورت وسیع به چند دستهٔ اصلی تقسیم می‌شوند.

تست‌هایی که اختلالات ساختاری کروموزوم‌ها را تشخیص می‌دهند

از نظر تاریخی این تست‌ها با آنالیز کاریوتایپ شناخته می‌شوند، تستی که تنها توانایی اختلالاتی را دارد که با میکروسکوپ قابل تشخیص باشند. به صورت فزاینده‌ای کاریوتایپ با هیبریدیزاسیون مقایسه‌ای ژنومی *(CGH)* مبتنی بر آرایه جایگزین شده است که در آن DNA بیمار با یک نمونهٔ کنترل مقایسه می‌شود که هر کدام از آنها با دو رنگ فلورسنت متفاوت نشان‌دار شده‌اند. DNA با یک آرایه از پروب‌ها که بر روی یک اسلاید به صورت لکه‌های مجزا طراحی شده‌اند مخلوط شده و هیبرید می‌شود. این آرایه‌ها کل ژنوم را دربر می‌گیرند. افزایش یا کاهش فلورسنت در DNA بیمار مطابق با یک ناحیهٔ ژنومی خاص منجر به تغییر در نسبت مادهٔ فلورسنت می‌شود و با تغییر نسبت برچسب فلورسنت ۱ به برچسب فلورسنت ۲ امتیازدهی می‌شود. CGH مبتنی بر آرایه مزایایی نسبت به کاریوتایپ دارد: نیازی به کشت سلولی ندارد، تفسیر آن ساده است و قدرت تفکیک بالاتری دارد که تنها با تعداد پروب‌های مجزایی که در آرایه موجود است محدود شده است.

هیبریدسازی درجای فلورسانس (FISH). FISH از پروب‌های DNA جهت شناسایی توالی‌های خاص نواحی کروموزومی متشکل از ده‌ها تا صدها کیلوباز استفاده می‌کند که محدودیت

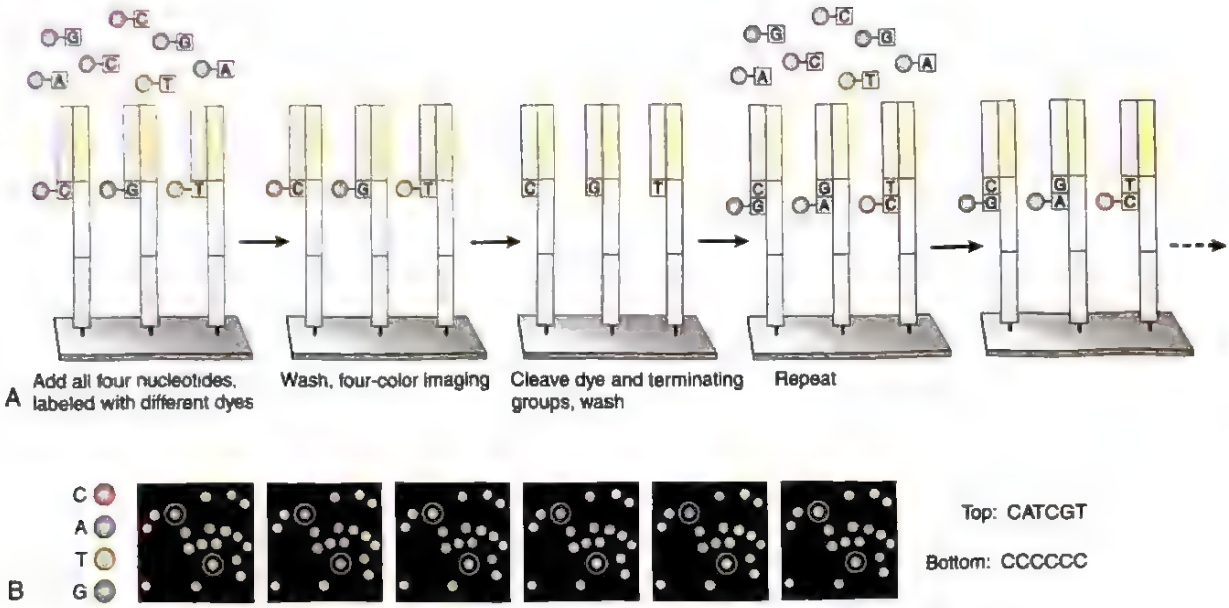


شکل ۴۲-۴. FISH. (A) هسته مرحله اینترفاز در بیمار مذکر مشکوک به تریزومی ۱۸. سه پروب متفاوت فلورسانس در "کوکتل FISH استفاده شده است: پروب سبز با سانترومر کروموزوم X هیبرید می‌شود *(یک نسخه)*، پروب قرمز با سانترومر کروموزوم Y *(یک نسخه)* و پروب آبی با سانترومر کروموزوم ۱۸ هیبرید می‌شود *(۳ نسخه)*. (B) یک گسترهٔ متافازی که در آن از دو پروب فلورسانت استفاده شده است که یکی با ناحیهٔ کروموزومی 22q13 *(سبز)* و دیگری با ناحیه کروموزومی 22q11.2 *(قرمز)* هیبرید شده است. دو سیگنال 22q13 وجود دارد. یکی از دو کروموزوم با پروب مربوط به 22q11.2 رنگ نمی‌گیرند که نشان‌دهندهٔ یک حذف جزئی در این ناحیه است، این اختلال باعث سندرم حذف 22q11.2 (سندرم دی‌ژرژ) می‌شود.

قدرت تفکیک این تکنیک، جهت شناسایی تغییرات کروموزومی را نشان می‌دهد. این پروب‌ها توسط رنگ‌آمیزی فلورسانت نشان‌دار شده و در گستره‌های متافازی یا هسته‌های اینترفازی استفاده می‌شوند. پروب به توالی مکمل خود روی کروموزوم متصل می‌شود و بنابراین ناحیهٔ خاص کروموزومی خود را نشان‌دار می‌نماید و می‌توان آن را در زیر میکروسکوپ فلورسانت دید. توانایی FISH در رفع نیاز به سلول‌های در حال تقسیم، زمانی ارزشمند است که تشخیص سریع لازم باشد (مثلاً در شیرخوار به شدت بدحالی که مشکوک به داشتن اختلال زمینه‌ای ژنتیکی است). چنین آنالیزی می‌تواند بر روی نمونه‌های قبل از تولد (مثل سلول‌های به دست آمده از آمنیوسنتز، بیوپسی پرزهای کوریونی یا خون بند ناف)، لنفوسیت‌های خون محیطی و حتی مقاطع بافتی بایگانی شده انجام شود. FISH برای تشخیص اختلالات عددی کروموزوم‌ها (آناپلوئیدی) (شکل ۴۲A-۴)، حذف‌های بسیار کوچک جزئی (شکل ۴۲B-۴) و جابجایی‌های پیچیده‌ای که توسط کاریوتیپ رایج قابل شناسایی نیستند و تقویت ژنی (برای مثال تقویت *MYCN* در نوروبلاستوم) به کار رفته است.

بیوپسی مایع

تست‌های مولکولی برای تشخیص DNA بدون سلول جنین در خون مادری (نمونه‌برداری مایع) جهت دستیابی به شمارش کامل کروموزومی در جنین در حال نمو گسترش پیدا کرده‌اند. کاربردهای فعلی شامل: تعیین جنسیت جنین، تعیین تغییرات در تعداد کروموزوم‌های جنسی و اتوزوم شامل تری‌زومی‌های ۱۳، ۱۸ و ۲۱ است. بیوپسی مایع هم‌چنین برای تشخیص و درمان



شکل ۴۳-۴. اصول تعیین توالی‌های نسل جدید. در حال حاضر، چندین رویکرد متفاوت برای تعیین توالی "Next Gen" در دسترس است. یکی از platformهای شایع‌تر نشان داده شده است. A. قطعات کوچک DNA ژنوم ("قالب") که بین ۱۰۰ تا ۵۰۰ جفت باز طول دارند، روی یک محیط جامد مثل لام شیشه‌ای ثابت شده‌اند و از پرایمرهای گیرندهٔ یکسان که مکمل آداپتورهایی هستند که قبلاً به انتهای قطعات قالب اضافه شده‌اند استفاده می‌نماید. اضافه‌کردن نوکلئوتیدهای مکمل نشاندارشده توسط فلورسانت، یکی به ازای هر DNA قالب در هر چرخه، در یک مدل شدیداً موازی در میلیون‌ها قطعه‌ای که در یک محیط جامد به صورت همزمان ثابت شده، رخ می‌دهد. یک دوربین تصویربرداری ۴ رنگی، فلورسانسی را که از هر محل قالب ساطع می‌شود دریافت می‌کند (مطابق با نوکلئوتیدهای به هم پیوسته خاص)، به دنبال آن رنگ فلورسانت شکسته شده و از محیط شسته می‌شود، و کل چرخه مجدداً تکرار می‌شود. B. برنامه‌های محاسباتی قدرتمندی می‌توانند تصاویر را رمزگشایی کرده تا توالی‌های مکمل قطعات DNA را در انتهای یک چرخه‌کاری تولید کنند، و سپس این توالی‌ها با توالی ژنومی مرجع به منظور شناسایی تغییرات مقایسه می‌شوند.

سرطان‌های خاصی استفاده می‌شود، زیرا DNA فاقد سلول سرطان‌ها در گردش خون بیماران سرطانی یافت می‌شود.

تست‌هایی که جهش در یک ژن را تشخیص می‌دهند

اگر یک جهش در یک ژن خاص مورد شک است آن منطقه می‌تواند با واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز (PCR) تقویت و توالی‌یابی شود و با یک توالی نرمال مرجع مقایسه شود. امروزه آنالیز PCR که از تقویت تصاعدی DNA استفاده می‌کند، به صورت گسترده‌ای در تشخیص مولکولی استفاده می‌شود. اگر از RNA به عنوان سوبسترا استفاده شود ابتدا از روی آن نسخه‌برداری معکوس انجام می‌شود تا cDNA به دست آید و بعد توسط PCR، تقویت می‌شود. این روش شامل نسخه‌برداری معکوس[1] *(RT)* را اغلب به طور اختصاری RT-PCR می‌نامند. برای تقویت قطعه مورد نظر DNA، دو پرایمر که به انتهاهای ۳َ و ۵َ توالی طبیعی متصل می‌شوند، طراحی می‌گردند. با استفاده از DNA پلیمرازهای مناسب و چرخه حرارتی، DNAی هدف به شدت تقویت شده و میلیون‌ها نسخه از توالی DNAی واقع در بین دو محل پرایمرها ایجاد می‌شود. سپس توالی DNAی محصول PCR می‌تواند به چندین روش آنالیز گردد.

امروزه تعیین توالی ژن‌ها با تعداد زیاد آسانتر شده است و حتی تعیین کل ژنوم از طریق هیبریدیزاسیون DNA ژنومی با دسته‌ای از الیگومرهای نوکلئوتیدی از پیش شناخته شده (قلاب)[2] و توالی‌یابی DNA هدف متصل شده به قلاب‌ها امکان‌پذیر شده است. این روش توالی‌یابی نسل جدید (NGS) نامیده می‌شود و در حال حاضر در دسترس‌تر و با استفادهٔ گسترده موجود است، اما تفسیر نتایج دشوار و نیازمند افراد ماهر می‌باشد. اصول NGS در شکل ۴۳-۴ نشان داده شده است.

1- Reverse transcription 2- Bait

حتی با وجود تست‌های مولکولی گسترده، در تعداد زیادی از اختلالات تک‌ژنی یافتن تغییرات در پروتئین جهش یافته یا عملکرد آن آسانتر، سریع‌تر و ارزان‌تر از شناسایی مستقیم DNA جهش یافته است. مثال آن تست کلر عرق در بیماران سیستیک فیبروزیس، تعیین سطح فنیل‌آلانین سرم در فنیل‌کتونوری، الکتروفورز هموگلوبین در بیماری سلول داسی و تعیین نقایص آنزیمی در بیماری‌های مختلف است.

خلاصه

الگوهای انتقال بیماری‌های تک ژنی

- اختلالات اتوزومی غالب با بروز بیماری در حالت هتروزیگوتی مشخص می‌شوند؛ آنها مرد و زن را به صورت مساوی تحت تأثیر قرار داده و هر دو جنس، می‌توانند بیماری را منتقل کنند.
- اختلالات اتوزومی غالب، اغلب پروتئین‌های ساختاری و گیرنده‌های ناکارآمد و ژن‌های سرکوبگر تومور را درگیر می‌کنند.
- بیماری‌های اتوزومی مغلوب، زمانی اتفاق می‌افتد که هر دو نسخهٔ یک ژن دچار جهش شده باشند و معمولاً آنزیم‌ها درگیر می‌شوند. مردان و زنان به صورت مساوی تحت تأثیر قرار می‌گیرند.
- اختلالات وابسته به X از طریق زنان هتروزیگوت به پسرانشان که بیماری را نشان می‌دهند، منتقل می‌شود. زنان ناقل، معمولاً به دلیل غیر فعال‌شدن تصادفی یک کروموزوم X، مبتلا نمی‌شوند.

سندرم مارفان

- سندرم مارفان ناشی از جهش در ژن *FBN1* کدکنندهٔ فیبریلین می‌باشد. فیبریلین جهت حفظ تمامیت ساختاری بافت‌های همبند و فعال‌شدن TGF-β لازم است.
- بافت‌های اصلی درگیر، اسکلت، چشم‌ها و سیستم قلبی عروقی می‌باشد.
- ویژگی‌های بالینی عبارت‌اند از: قامت بلند، انگشتان کشیده، نیمه دررفتگی دو طرفهٔ عدسی چشم، پرولاپس دریچه میترال، آنوریسم آئورت و دیسکسیون آئورت.
- پیشگیری از بیماری قلبی عروقی شامل استفاده از داروهایی است که فشارخون را پایین می‌آورند و پیام‌رسانی توسط TGF-β را مهار می‌نمایند.

سندرم‌های اهلرز دانلوس

- سیزده شکل مختلف EDS وجود دارد، که همگی به دلیل نقص در سنتز یا تجمع کلاژن می‌باشند. هر کدام از این اشکال به علت یک جهش متفاوت ایجاد می‌گردند.
- تابلوی بالینی عبارت است از پوست شکننده و با قابلیت کشش بالای مستعد به تروما، مفاصل بسیار متحرک و پارگی درگیرکنندهٔ کولون، قرنیه و شریان‌های بزرگ. ترمیم زخم هم ضعیف است.

هیپرکلسترولمی خانوادگی

- هیپرکلسترولمی خانوادگی یک اختلال اتوزوم غالب است و غالباً ناشی از جهش‌ها در ژن کد کنندهٔ گیرندهٔ LDL می‌باشد. با شیوع کمتر جهش‌های درگیر کننده Apo B-100 (لیگاند گیرندهٔ LDL) و جهش‌های فعال کننده PCSK9 که گیرنده‌های LDL را تخریب می‌نمایند، نیز فنوتیپ مشابهی ایجاد می‌نمایند.
- بیماران به علت اختلال در انتقال LDL به داخل سلول‌ها، دچار هیپرکلسترولمی می‌شوند.
- در افراد هتروزیگوت، سطح بالای کلسترول سرم باعث افزایش خطر آترواسکلروز و در نتیجه بیماری عروق کرونر می‌گردد، در افراد هموزیگوت، سطح کلسترول سرم و خطر وقوع بیماری قلبی ایسکمیک بیشتر است. هم چنین کلسترول در طول غلاف‌های تاندونی رسوب کرده و باعث ایجاد گزانتوم‌ها می‌شود.

فیبروز کیستیک (CF)

- CF یک بیماری اتوزومی مغلوب است که به علت جهش در ژن *CFTR* که تنظیم‌کنندهٔ عرض غشایی CF را کدگذاری می‌کند، ایجاد می‌گردد (CFTR).
- CFTR یک کانال یونی است که انتقال یون‌های کلرید، سدیم و بی‌کربنات را تنظیم می‌کند. اختلال در انتقال یون کلرید منجر به غلظت‌های بالای نمک در عرق و ترشحات لومنی چسبنده در دستگاه تنفس و گوارش می‌شود. انتقال مختل بی‌کربنات در مجاری پانکراسی منجر به انسداد به علت رسوب موسین می‌گردد.
- جهش‌های *CFTR* می‌توانند شدید (مثل $\Delta F508$) باشند و منجر به بیماری چند سیستمی گردند، یا خفیف باشند و با بیماری با شدت کمتر و محدودتر همراه باشند.
- تظاهرات قلبی ریوی شایع‌ترین علت مرگ و میر می‌باشند؛ عفونت‌های ریوی به خصوص پسودوموناها یا گونه‌های

پورخولدرهای مقاوم، شایع هستند. برونشکتازی و نارسایی سمت راست قلب، عارضه درازمدت آنهاست.

- نارسایی پانکراس بسیار شایع است؛ ناباروری به علت فقدان مادرزادی دوطرفهٔ وازدفران‌ها یک یافتهٔ مشخصهٔ بیماران بالغ مبتلا به CF می‌باشد.
- شیوع بیماری کبدی، شامل سیروز، به خاطر افزایش بقای افراد مبتلا، در حال افزایش است.
- درمان‌های مولکولی که انتقال یا ثبات پروتئین CFTR جهش یافته را بهبود می‌بخشند، در درمان بیمارانی که آلل‌های CFTR خاص دارند مفید است.

فنیل‌کتونوری

- فنیل‌کتونوری یک اختلال اتوزومی مغلوب است که به علت فقدان آنزیم فنیل‌آلانین هیدروکسیلاز و در نتیجه ناتوانی در متابولیسم فنیل‌آلانین ایجاد می‌شود.
- تظاهر بالینی PKU درمان نشده ممکن است به صورت عقب‌ماندگی ذهنی شدید، تشنج، و کاهش پیگمانتاسیون پوست باشد که همهٔ آنها با محدودیت دریافت فنیل آلانین در رژیم غذایی قابل پیشگیری است.
- زنان مبتلا به PKU که رژیم غذایی خود را قطع کرده‌اند، سطح فنیل‌آلانین بالایی دارند و می‌توانند بچه‌های مبتلا به اختلالات عصبی ناشی از عبور متابولیت‌های فنیل آلانین از جفت داشته باشند.

گالاکتوزمی

- گالاکتوزمی، یک اختلال اتوزومی مغلوب ناشی از فقدان آنزیم گالاکتوز ۱ فسفات اوریدیل ترانسفراز می‌باشد که آنزیم ضروری برای تبدیل گالاکتوز به گلوکز است و کمبود آن منجر به تجمع گالاکتوز ۱- فسفات و متابولیت‌هایش در بافت‌ها می‌گردد.
- تظاهرات بالینی گالاکتوزمی به صورت یرقان، آسیب کبدی، کاتاراکت، آسیب عصبی، استفراغ و اسهال و *سپسیس ناشی از اشریشیاکولی* می‌باشد. با محدودیت غذایی گالاکتوز، می‌توان حداقل مانع از ایجاد بعضی از عوارض شدیدتر شد.

بیماری‌های ذخیره‌ای لیزوزومی

- جهش‌های ارثی منجر به عملکرد آنزیم‌های لیزوزومی مختل منجر به تجمع و ذخیره سوبستراهای پیچیده در لیزوزوم‌ها، اتوفاژی مختل و در نتیجه آسیب سلولی می‌شود.
- بیماری تی‌ساکس بر اثر ناتوانی در متابولیسم گانگلیوزیدهای GM2 به علت فقدان هگزوزآمینیداز لیزوزومی A ایجاد می‌شود. گانگلیوزیدهای GM2 در CNS تجمع یافته و منجر به عقب‌ماندگی شدید ذهنی، نابینایی، ضعف حرکتی و مرگ در ۲ تا ۳ سالگی می‌شوند.
- بیماری نیمن‌پیک نوع A و B به علت کمبود اسفنگومیلیناز ایجاد می‌شوند. در نوع شدیدتر A، تجمع اسفنگومیلین در سیستم عصبی منجر به آسیب نورونی می‌گردد. هم چنین اسفنگومیلین در فاگوسیت‌های موجود در کبد، طحال، مغز استخوان و گره‌های لنفاوی تجمع یافته و باعث بزرگ‌شدن آنها می‌گردد. در نوع B، آسیب نورونی وجود ندارد.
- بیماری نیمن‌پیک نوع C به علت نقص در انتقال کلسترول و در نتیجه، تجمع کلسترول و گانگلیوزیدها در سیستم عصبی مشخص می‌شود. کودکان مبتلا، آتاکسی، اختلال تکلم و پسرفت روانی - حرکتی نشان می‌دهند.
- بیماری گوشه به علت فقدان آنزیم لیزوزومی گلوکوسربروزیداز و تجمع گلوکوسربروزید در سلول‌های فاگوسیتیک تک هسته‌ای ایجاد می‌گردد. در فرم ۱ که شایع‌ترین فرم نیز می‌باشد، فاگوسیت‌های درگیر بزرگ شده (سلول‌های گوشه) و در کبد، طحال و مغز استخوان تجمع یافته و باعث هپاتواسپلنومگالی و خوردگی استخوان می‌گردند. نوع ۲ و ۳ با درگیری نورونی متغیر، مشخص می‌شوند. بیماری گوشه یک عامل خطر برای بیماری پارکینسون است.
- موکوپلی‌ساکاریدوزها از تجمع موکوپلی ساکاریدها در بسیاری بافت‌ها از جمله کبد، طحال، قلب، عروق خونی، مغز، قرنیه و مفاصل ایجاد می‌شوند. بیماران درگیر در تمام اشکال، صورت خشن پیدا می‌کنند. در سندرم هورلر، کدورت قرنیه، رسوبات دریچه قلبی و شریان کرونری، و مرگ در دوران کودکی اتفاق می‌افتد. همهٔ موکوپلی‌ساکارید به جز سندرم هانتر بیماری‌های اتوزوم مغلوب هستند. سندرم هانتر سیر ملایم‌تری دارد و وابسته به X می‌باشد.

بیماری‌های ذخیره‌ای گلیکوژن

- نقص ارثی آنزیم‌های دخیل در متابولیسم گلیکوژن منجربه ذخیرهٔ اشکال طبیعی یا غیرطبیعی گلیکوژن می‌شود.
- در شکل کبدی (بیماری فون ژیرکه)، سلول‌های کبدی به دلیل فقدان گلوکز ۶ – فسفاتاز کبدی، گلیکوژن را ذخیره می‌کنند.
- چندین شکل میوپاتیک بیماری وجود دارند، از جمله بیماری مک آردل، که در آن فقدان فسفریلاز عضلانی منجر به ذخیره در عضلات اسکلتی و کرامپ عضلانی به دنبال ورزش می‌گردد.
- در بیماری پمپه فقدان اسید مالتاز لیزوزومی وجود دارد و تمامی ارگان‌ها درگیر می‌شوند، ولی درگیری قلبی برجسته‌تر می‌باشد.

اختلالات سیتوژنتیک در اتوزوم‌ها

- *سندرم داون* با یک کپی اضافه از ژن‌های روی کروموزوم ۲۱ همراه است که اکثراً ناشی از تریزومی ۲۱ است ولی با شیوع کمتر به علت جابجایی مواد کروموزومی اضافی از کروموزوم ۲۱ به یک کروموزوم دیگر یا موزائیسم ایجاد می‌شود.
- بیماران مبتلا به سندرم داون، عقب‌ماندگی ذهنی شدید، نیم‌رخ مسطح صورت، چین‌های اپی‌کانتی، ناهنجاری‌های قلبی، خطر بالاتر لوسمی و عفونت‌ها، و وقوع زودرس بیماری آلزایمر دارند.
- حذف ژن‌های کروموزوم 22q11.2 منجر به تغییر شکل‌هایی می‌گردد که صورت، قلب، تیموس و پاراتیروئید را درگیر می‌نماید. اختلالات ناشی از آن به عنوان ۱) سندرم دی‌ژرژ (هیپوپلازی تیموس همراه با کاهش ایمنی باواسطهٔ سلول T و هیپوپلازی پاراتیروئید همراه با هیپوکلسمی) یا ۲) سندرم ولوکاردیوفاسیال (بیماری قلبی مادرزادی که مسیرهای خروجی جریان خون از قلب را درگیر می‌کند، بدشکلی صورت و تأخیر تکاملی) شناخته می‌شوند.

اختلالات سیتوژنتیک در کروموزوم‌های جنسی

- در زنان یک کروموزوم X، پدری یا مادری، در طی تکامل به صورت تصادفی غیرفعال می‌شود (فرضیه لیون).
- در سندرم کلاین فلتر به علت جدا نشدن کروموزوم‌های جنسی، دو یا تعداد بیشتری کروموزوم X همراه با یک کروموزوم Y وجود دارد. بیماران مبتلا آتروفی بیضه، ناباروری، کاهش موی بدن و ژینیکوماستی دارند. این سندرم، شایع‌ترین علت ناباروری مردان می‌باشد.
- در سندرم ترنر، مونوزومی نسبی یا کامل ژن‌های موجود در بازوی کوتاه کروموزوم X وجود دارد. این حالت به صورت شایعی به علت فقدان یک کروموزوم X (45,X) و به صورت ناشایع‌تری به علت موزائیسم یا حذف‌هایی که در بازوی کوتاه کروموزوم X اتفاق می‌افتد، روی می‌دهد. قد کوتاه، پرده گردنی، کوبیتوس والگوس، ناهنجاری‌های قلبی عروقی، آمنوره، فقدان صفات ثانویه جنسی و تخمدان‌های فیبروتیک، نماهای بالینی شاخص این سندرم می‌باشند.

سندرم X شکننده، سندرم ترمور/ آتاکسی مرتبط با X شکننده و نارسایی اولیه تخمدان مرتبط با X شکننده

- تقویت پاتولوژیک تکرارهای سه نوکلئوتیدی، منجر به جهش‌های حذف عملکرد (سندرم X – شکننده) یا کسب عملکرد آسیب‌رسان (بیماری هانتیگتون) می‌گردد. بیشتر این جهش‌ها منجر به بیماری‌های نورودژنراتیو می‌گردند.
- سندرم X شکننده به علت از دست‌دادن عملکرد ژن *FMR1* ایجاد می‌شود و با عقب‌ماندگی ذهنی شدید، و شرایط عصبی- روانپزشکی متفاوت مثل طیف بیماری اوتیسم مشخص می‌شود.
- در جمعیت طبیعی، حدود ۲۹ تا ۵۵ تکرار CGG در ژن *FMR1* وجود دارد. در ژنوم مردان و زنان ناقل، پیش جهش‌هایی با ۵۵ تا ۲۰۰ تکرار CGG وجود دارد که می‌تواند در طی اووژنز به ۴۰۰۰ تکرار (جهش کامل) گسترش یابد. با انتقال جهش کامل به فرزندان، سندرم X شکننده ایجاد می‌گردد.
- ناقلین پیش‌جهش‌ها دچار سندرم آتاکسی/ ترمور مرتبط با X شکننده (در مردان) و نارسایی اولیه تخمدان مرتبط با X شکننده (در زنان) می‌شوند که ناشی از کسب عملکرد آسیب‌رسان بر اثر *FMR1* mRNA غیرطبیعی می‌باشد.

نشان‌گذاری ژنومی

- نشان‌گذاری باعث خاموش‌شدن رونویسی از کپی‌های پدری یا مادری ژن‌های خاصی در طی گامتوژنز می‌گردد. در مورد این ژن‌ها، فقط یک کپی دارای عملکرد در فرد وجود دارد. از دست‌رفتن آلل دارای عملکرد (که نشان‌گذاری نشده است) در اثر حذف یا دی‌زومی تک‌والدی، باعث ایجاد بیماری می‌گردد.
- سندرم پرادر ویلی ناشی از حذف ناحیهٔ کروموزوم 15q12 پدری می‌باشد و با عقب‌ماندگی ذهنی، کوتاهی قد، هیپوتونی، چاقی و هیپوگنادیسم مشخص می‌شود.
- سندرم آنجلمن ناشی از حذف ناحیهٔ کروموزوم 15q12 مادری می‌باشد و با عقب‌ماندگی ذهنی، آتاکسی، تشنج و خنده‌های نامتناسب مشخص می‌شود.

ناهنجاری‌های مادرزادی

- ناهنجاری‌های مادرزادی هم به علت اختلالات درون‌زاد (مالفورماسیون‌ها) و هم اختلالات برون‌زاد (بدشکلی‌ها، گسیختگی‌ها) ایجاد می‌شوند.
- ناهنجاری‌های مادرزادی می‌توانند به دلایل ژنتیکی (اختلالات کروموزومی، جهش‌های ژنی)، محیطی (عفونت‌ها، داروها، الکل) و به صورت چند عاملی ایجاد شوند.
- زمان وقوع آسیب در رحم بر وسعت آنومالی‌های مادرزادی اثر زیادی دارد، معمولاً هر چه آسیب زودتر وارد شود، اثر بیشتری خواهد داشت.
- اثر متقابل بین علل ژنتیکی و محیطی آنومالی‌ها به واسطه این حقیقت که تراتوژن‌ها اغلب همان مسیرهای پیام‌رسانی را مورد هدف قرار می‌دهند که در آنها جهش‌هایی به عنوان علت آنومالی‌های مشابه گزارش شده است، مورد تأکید قرار گرفته است.

سندرم زجر تنفسی نوزادان

- RDS نوزادی (بیماری غشای هیالن) بیماری نوزادان نارس است، اکثر موارد در نوزادان زیر ۲۸ هفته رخ می‌دهد.
- اختلال اساسی در RDS تولید ناکافی سورفاکتانت ریوی است که منجر به نارسایی در هوادارشدن ریه‌ها بعد از تولد می‌شود.
- الگوی ریخت‌شناسی مشخصهٔ RDS، وجود غشای هیالن (شامل سلول‌های نکروتیک اپی‌تلیال و پروتئین‌های پلاسما) می‌باشد که مجاری هوایی را پوشانده است.
- RDS را می‌توان با استفادهٔ پروفیلاکتیک از استروئیدها، درمان با سورفاکتانت، و بهبود روش‌های تهویه، بهبودی بخشید.
- عوارض طولانی مدت ناشی از درمان RDS عبارتند از: رتینوپاتی نوزادان نارس و دیسپلازی برونشی ریوی. بروز هر دو عارضه با بهبود در درمان RDS، کاهش یافته است.

سندرم مرگ ناگهانی شیرخوار

- SIDS یک بیماری با علت ناشناخته است، و به صورت مرگ ناگهانی شیرخوار کمتر از ۱ سال که علت مرگ بعد از ارزیابی دقیق مورد شامل اتوپسی، نامشخص بماند، تعریف می‌شود. بیشتر موارد SIDS سن بین ۲ تا ۴ ماه دارند.
- محتمل‌ترین مبنای SIDS تأخیر تکامل رفلکس‌های بیداری و کنترل قلبی - عروقی می‌باشد.
- عوامل خطر متعددی پیشنهاد شده‌اند که از این میان خوابیدن در حالت دمر، بهتر از همه شناخته شده است - بنابراین برنامه "خوابیدن به پشت" در کاهش موارد SIDS موفق بوده است.

هیدروپس جنینی

- هیدروپس جنینی به معنی تجمع مایع ادم در جنین در طی رشد داخل رحمی است.
- درجه تجمع مایع، از هیدروپس جنینی منتشر تا هیگروم کیستیک موضعی متفاوت است.
- شایع‌ترین علل هیدروپس جنینی، غیرایمنی (اختلالات کروموزومی، نقایص قلبی عروقی و آنمی جنین) می‌باشند، در حا لی که هیدروپس ایمنی به علت استفادهٔ پروفیلاکسی از آنتی‌بادی Rh کمتر شده است.
- اریتروبلاستوز جنینی (پیش‌سازهای نارس اریتروئید در گردش خون) یک یافتهٔ شاخص در هیدروپس همراه با کم‌خونی جنینی است.
- هیپربیلی‌روبینمی ناشی از همولیز می‌تواند مخصوصاً در نوزادان نارس، منجر به سمیت‌زایی بیلی‌روبین (کرن ایکتروس) در عقده‌های قاعده‌ای و ساقهٔ مغز، گردد.

نوروبلاستوم

- نوروبلاستوم و تومورهای مرتبط با آن از سلول‌های مشتق از ستیغ عصبی در گانگلیون‌های سمپاتیک و مدولای آدرنال ایجاد می‌گردند.

- نوروبلاستوم‌ها نئوپلاسم‌های تمایز نیافته‌ای هستند، در حالی که گانگلیونوروبلاستوم‌ها و گانگلیونوروم‌ها شواهد تمایز (استرومای شوانی و سلول‌های گانگلیونی) را نشان می‌دهند. مشخصهٔ نوروبلاستوم‌ها سودوروزت‌های هومر - رایت است.
- سن، مرحله بیماری و تقویت *MYCN* و پلوئیدی مهم‌ترین ویژگی‌های تعیین کننده پیش‌آگهی هستند؛ کودکان کمتر از ۱۸ ماه معمولاً پیش‌آگهی بهتری نسبت به بچه‌های بزرگ‌تر دارند، در حالی که بچه‌های با تومورهای مراحل بالاتر یا تقویت *MYCN* پیش‌آگهی بدتری دارند.
- نوروبلاستوم‌ها کاتکول آمین‌هایی ترشح می‌کنند که متابولیت‌های آنها (VMA/HVA) را می‌توان جهت غربالگری بیماران به کار برد.

تومور ویلمز

- تومور ویلمز شایع‌ترین نئوپلاسم کلیوی دوران کودکی است.
- بیماران مبتلا به سه سندرم، در معرض خطر بالای ایجاد تومور ویلمز می‌باشند: سندرم دنیس - دراش، بکویت - ویدمن، و سندرم WAGE (تومور ویلمز، فقدان عنبیه، ناهنجاری‌های تناسلی و عقب‌ماندگی ذهنی).
- سندرم WAGR و DDS با غیرفعال شدن ژن *WT1* همراهند، در حالی که بکویت- ویدمن به علت اختلالات نشان‌گذاری عمدتاً با درگیری ژن *IGF2* می‌باشد.
- اجزای ریخت‌شناسی تومور ویلمز شامل اجزای بلاستمی (سلول‌های آبی، گرد، کوچک)، اپی‌تلیالی و استرومایی می‌باشد.
- بقایای نفروژنی، ضایعات پیش‌ساز تومورهای ویلمز می‌باشند.

■ تست‌های آزمایشگاهی

تست	مقادیر نرمال	پاتوفیزیولوژی/ اهمیت بالینی
جهش در ژن *CFTR* (تنظیم کنندهٔ هدایت عرض غشایی فیبروز سیستیک)	منفی	بیش از ۲۰۰۰ جهش عامل بیماری در ژن *CFTR* شناسایی شده است. این ژن یک کانال آنیونی تنظیم انتقال چند یون شامل کلر و بی‌کربنات را کد می‌کند. فیبروز سیستیک یک بیماری اتوزوم مغلوب با اختلال در انتقال کلر، سدیم و بی‌کربنات است که منجر به افزایش کلرید سدیم در عرق و موکوس دهیدراته در مجاری هوایی و پانکراسی می‌شود. شایع‌ترین جهش *CFTR* ΔF508 است (حدود ۶۷٪ در سطح جهان و بیشتر در نژاد اروپای شمالی). تشخیص براساس افزایش مداوم غلظت الکترولیت‌ها در عرق و تست‌های مولکولی برای تشخیص جهش *CFTR* انجام می‌شود.
فعالیت هگزوز آمینیداز A در سرم	سال۱۵<: ۹۰٪-۲۰٪ کل فعالیت هگزوز آمینیداز	سطح هگزوزآمینیداز A در بیماری ذخیره‌ای لیزوزومی تای‌ساکس، GM2 گانگلیوزیدوز که بر اثر کمبود زیرواحد آلفای هگزوز آمینیداز A ایجاد می‌شود کاهش می‌یابد. هگزوزآمینیداز A و B ایزوآنزیم هستند. این تست فعالیت کل هگزوزآمینیداز (A و B) را با استفاده از یک سوبسترای صناعی اندازه می‌گیرد. این تست می‌تواند برای تشخیص ناقلین هم استفاده شود.
IgG TORCH در سرم	منفی: آنتی‌بادی *توکسوپلاسما* واکسینه شده، مثبت: آنتی‌بادی سرخجه منفی: غیرواکسینه منفی: آنتی‌بادی CMV منفی: آنتی‌بادی‌های HSV1 و HSV2	عفونت‌های TORCH که در اوائل بارداری ایجاد می‌شوند ممکن است باعث عوارض مزمن در کودک شوند شامل محدودیت رشد، اختلال ذهنی، آب مروارید و ناهنجاری‌های مادرزادی قلب. در حالی که عفونت در اواخر بارداری عمدتاً منجر به آسیب بافتی همراه با التهاب می‌گردد (مثل انسفالیت، کوریورتینیت، هپاتواسپلنومگالی، پنومونی و میوکاردیت)

۵

بیماری‌های سیستم ایمنی

مطالب فصل

پاسخ ایمنی طبیعی
ایمنی ذاتی
گیرنده‌های ایمنی ذاتی
واکنش‌های ایمنی ذاتی
ایمنی اکتسابی
سلول‌های سیستم ایمنی
لنفوسیت‌های T
مولکول‌های کمپلکس سازگاری نسجی اصلی: سیستم ارائه‌کننده پپتیدی در ایمنی تطابقی
لنفوسیت‌های B
سلول‌های کشنده ذاتی
سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن
سلول‌های دندریتیک
سایر سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن
بافت‌های لنفوئید
اعضاء لنفاوی محیطی
سیتوکین‌ها، مولکول‌های پیام‌بر سیستم ایمنی
مروری بر فعال‌شدن لنفوسیت‌ها و پاسخ‌های ایمنی تطابقی به دام‌انداختن و ارائه آنتی‌ژن‌ها
ایمنی با واسطه سلول: فعال‌شدن لنفوسیت‌های T و از بین بردن میکروب‌های داخل سلولی
ایمنی هومورال: فعال‌شدن لنفوسیت‌های B و از بین بردن میکروب‌های خارج سلولی
کاهش پاسخ ایمنی و حافظه ایمونولوژیک
واکنش‌های افزایش حساسیت: مکانیسم‌های آسیب بافتی با واسطه ایمنی
علل واکنش‌های افزایش حساسیت
انواع واکنش‌های افزایش حساسیت
افزایش حساسیت فوری (نوع I)
توالی وقایع در واکنش‌های افزایش حساسیت فوری
ایجاد آلرژی‌ها
تظاهرات بالینی و آسیب‌شناختی بیماری‌های آلرژیک
بیماری‌های با واسطه آنتی‌بادی (افزایش حساسیت نوع II)
مکانیسم‌های بیماری‌های با واسطه آنتی‌بادی
بیماری‌های با واسطه کمپلکس ایمنی (افزایش حساسیت نوع III)
بیماری کمپلکس ایمنی سیستمیک
بیماری کمپلکس ایمنی موضعی (واکنش آرتوس)
افزایش حساسیت با واسطه سلول T (نوع IV)
التهاب با واسطه لنفوسیت‌های CD4+ T
مثال‌های بالینی واکنش‌های التهابی با واسطه لنفوسیت‌های CD4+ T
سیتوتوکسیسیته با واسطه لنفوسیت CD8+ T
بیماری‌های خودایمنی
تحمل ایمونولوژیک
مکانیسم‌های خودایمنی: اصول کلی
عوامل ژنتیکی در خودایمنی
نقش عفونت‌ها، آسیب بافتی و فاکتورهای محیطی دیگر
لوپوس اریتماتوز سیستمیک
طیف اتوآنتی‌بادی‌ها در SLE
لوپوس اریتماتوی دیسکوئید مزمن و لوپوس اریتماتوی جلدی تحت حاد
لوپوس اریتماتوی ناشی از دارو
آرتریت روماتوئید و بیماری‌های وابسته
سندرم شوگرن
اسکلروز سیستمیک (اسکلرودرمی)

میوپاتی‌های التهابی
بیماری مختلط بافت همبند
پلی‌آرتریت ندوزا و سایر واسکولیت‌ها
بیماری‌های مرتبط با IgG_4
ایمنی‌شناسی پیوند
شناسایی و رد پیوند آلوگرافت
شناسایی آلوآنتی‌ژن‌های گرافت
مکانیسم‌های رد پیوند
روش‌های افزایش بقای پیوند
پیوند سلول‌های بنیادی خونساز
بیماری پیوند علیه میزبان
سندرم‌های نقص ایمنی
نقایص ایمنی اولیه (مادرزادی)
نقص ایمنی مرکب شدید
آگاماگلبولینمی وابسته به X
سندرم دی‌جرج (هیپوپلازی تیموس)
سندرم هیپر IgM
نقص ایمنی متغیر شایع
نقص مجزای IgA
نقایص دیگر در فعال‌شدن لنفوسیت‌ها
نقایص ایمنی توأم با بیماری‌های سیستمیک
نقایص ایمنی ذاتی
نقایص در عملکرد لکوسیتی
نقایص سیستم کمپلمان
نقایص ایمنی ثانویه (اکتسابی)
سندرم نقص ایمنی اکتسابی
اپیدمیولوژی
ویژگی‌های HIV
ساختار HIV
پاتوژنز عفونت HIV و AIDS
چرخه زندگی *HIV*
مکانیسم تخلیه سلول T در عفونت با HIV
عفونت HIV در سلول‌های ایمنی غیر از سلول‌های T
پاتوژنز درگیری اعصاب مرکزی
شرح حال طبیعی و سیر بالینی عفونت HIV
ویژگی‌های بالینی AIDS
عفونت‌های فرصت‌طلب
تومورها
بیماری‌های دستگاه عصبی مرکزی
اثر دارودرمانی ضد رتروویروس بر سیر عفونت HIV
آمیلوئیدوز
پاتوژنز رسوب آمیلوئید
تقسیم‌بندی آمیلوئیدوز و مکانیسم‌های تشکیل آمیلوئید

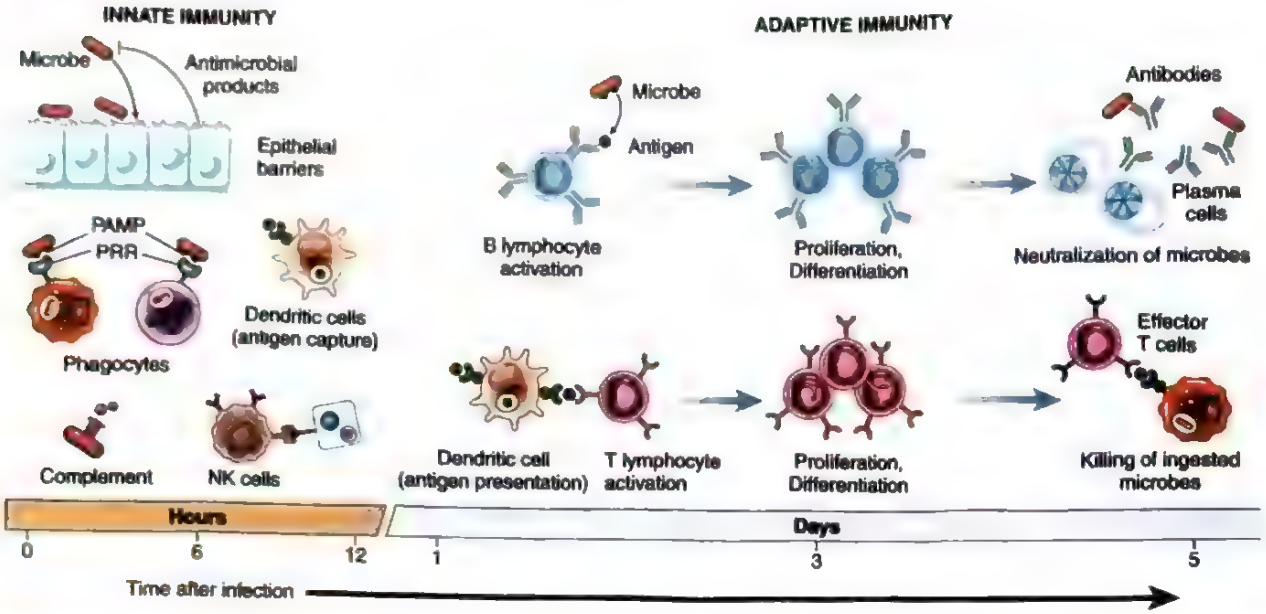
ایمنی به معنی محافظت در برابر عفونت می‌باشد. سیستم ایمنی مجموعه‌ای از سلول‌ها و مولکول‌هایی است که مسؤول دفاع از بدن در برابر میکروب‌های پاتوژن بی‌شماری است که افراد با آنها مواجهه می‌شوند. نقایص دفاع ایمنی منجر به افزایش استعداد برای ابتلاء به عفونت می‌گردد و علت بیماری‌های نقص ایمنی می‌باشند. از سوی دیگر خود سیستم ایمنی هم می‌تواند باعث آسیب و ایجاد بیماری شود که اغلب به عنوان بیماری‌های افزایش حساسیت اطلاق می‌شوند.

این فصل به بیماری‌های ناشی از پاسخ ایمنی بسیار ضعیف یا واکنش‌پذیری ایمونولوژیک بسیار زیاد اختصاص دارد. همچنین به آمیلوئیدوز اشاره می‌شود که نوعی بیماری است که در آن پروتئین غیرطبیعی که یا در نتیجهٔ قطعه‌قطعه شدن آنتی‌بادی و یا در خلال یک پروسه التهابی مزمن تولید شده است، در بافت‌ها رسوب می‌کند. ابتدا، به مرور برخی از ویژگی‌های مهم پاسخ‌های ایمنی طبیعی می‌پردازیم تا پایه‌ای برای درک ناهنجاری‌هایی که منجر به بیماری‌های ایمونولوژیک می‌شوند، ایجاد شود.

پاسخ ایمنی طبیعی

دفاع در برابر پاتوژن‌ها شامل دو نوع واکنش می‌باشد (شکل ۱-۵). ایمنی ذاتی[1] (که ایمنی طبیعی یا اولیه نیز نامیده می‌شود) **به وسیله سلول‌ها و پروتئین‌هایی انجام می‌شود که همیشه وجود دارند** (بنابراین واژه ذاتی بکار می‌رود) **و آماده واکنش در برابر میکروب‌ها هستند.** این مکانیسم‌ها بلافاصله در

1- Innate immunity



شکل ۱-۵. اجزای اصلی و کینتیک‌های پاسخهای سیستم‌های ایمنی ذاتی و تطابقی. *NK cells*، سلول‌های کشنده طبیعی؛ *PAMP*، الگوهای مولکولی مرتبط با پاتوژن؛ *PRR*، گیرنده‌های شناسایی الگو.

پاسخ به عفونت فراخوانده می‌شوند و بنابراین اولین خط دفاعی را ایجاد می‌کنند. برخی از این مکانیسم‌ها، در پاکسازی سلول‌های آسیب دیده و بافت‌ها نیز دخالت می‌کنند.

پاتوژن‌های بسیاری تکامل یافته‌اند که در برابر ایمنی ذاتی مقاومت می‌کنند و محافظت علیه این عفونت‌ها نیازمند مکانیسم‌های تخصصی‌تر و قدرتمند - ایمنی تطابقی[1] (که همچنین ایمنی اکتسابی یا اختصاصی نامیده می‌شود) است. **ایمنی تطابقی به صورت طبیعی خاموش است و به عوامل عفونی موجود از طریق تولید مکانیسم‌های قوی برای خنثی کردن و حذف کردن این عوامل پاتوژن پاسخ می‌دهد (یا تطابق می‌یابد).** به صورت سنتی، واژه "سیستم ایمنی" و "پاسخ ایمنی" بیانگر ایمنی تطابقی است. ۷-۳ روز طول می‌کشد تا پاسخ ایمنی اکتسابی کاملاً فعال شود و مکانیسم ایمنی ذاتی، در طی این روزهای ابتدایی پنجره بحرانی، مسئول دفاع میزبان می‌باشد.

ایمنی ذاتی

اجزای اصلی ایمنی ذاتی عبارتند از: سدهای اپی‌تلیالی که ورود میکروب‌ها را مسدود می‌کنند، سلول‌های فاگوسیتیک (اساساً نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها)، سلول‌های دندریتیک (DC)، سلول‌های کشنده طبیعی (NK) و دیگر سلول‌های لنفاوی ذاتی و چندین پروتئین پلاسمایی از جمله پروتئین‌های سیستم کمپلمان (فصل ۲).

فاگوسیت‌های ساکن بافت، سلول‌های دندریتیک و بسیاری از سلول‌های دیگر، مانند سلول‌های اپی‌تلیال، گیرنده‌هایی را بیان می‌کنند که حضور عوامل عفونی و مواد آزاد شده از سلول‌های مرده را حس می‌کنند. ساختارهای میکروبی که توسط این گیرنده‌ها شناخته می‌شوند الگوهای مولکولی مرتبط با پاتوژن[2] نامیده می‌شوند؛ آنها در میان میکروب‌های از یک نوع مشابه هستند و برای حیات و عفونت‌زایی میکروب‌ها ضروری هستند (بنابراین این میکروب‌ها نمی‌توانند از شناسایی ایمنی ذاتی از طریق جهش در این مولکول‌ها فرار کنند) مواد آزاد شده از سلول‌های آسیب دیده و نکروتیک، الگوهای مولکولی مرتبط با تخریب[3] نامیده می‌شوند. گیرنده‌های سلولی که این مولکول‌ها را شناسایی می‌کنند اغلب گیرنده‌های شناسایی الگو[4] نامیده می‌شوند. تخمین زده شده است که ایمنی ذاتی از حدود ۱۰۰ گیرنده متفاوت برای شناسایی چند هزار الگوی مولکولی استفاده می‌کند.

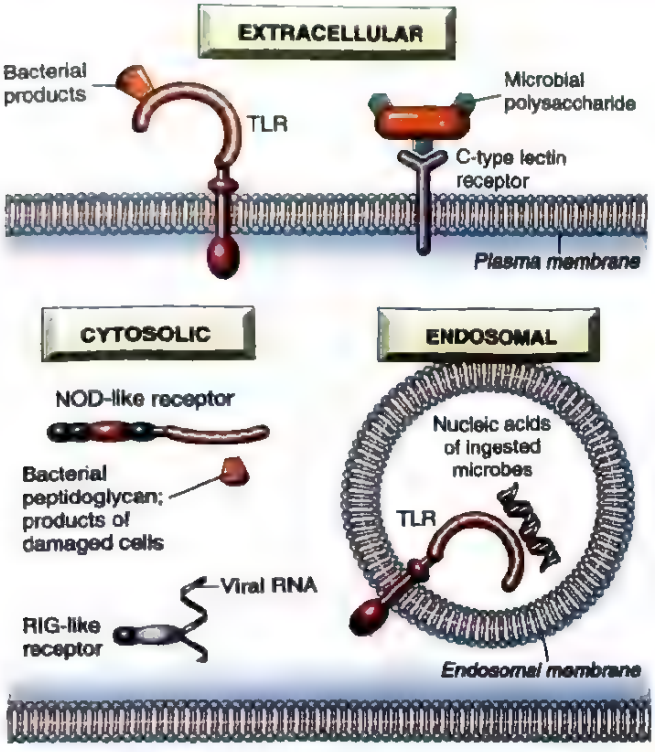
1- Adaptive immunity
2- Pathogen associated molecular patterns
3- Damage associated molecular patterns
4- Pattern recognition receptors

گیرنده‌های ایمنی ذاتی

گیرنده‌های شناسایی الگو در تمام اجزای سلولی که پاتوژن‌ها ممکن است حاضر باشند قرار دارند: گیرنده‌های غشای سلولی، پاتوژن‌های خارج سلولی را تشخیص می‌دهند. گیرنده‌های اندوزومی میکروب‌های بلعیده شده را شناسایی می‌کنند و گیرنده‌های سیتوزولی، میکروب‌های موجود در سیتوپلاسم را شناسایی می‌کنند (شکل ۲-۵). گروه‌های مختلفی از این گیرنده‌ها شناسایی شده است.

گیرنده‌های شبه Toll[1]. شناخته شده‌ترین گیرنده‌های شناسایی الگو، گیرنده‌های شبه *Toll (TLRs)* هستند. TLRهای غشای پلاسمایی محصولات باکتریایی مانند لیپوپلی‌ساکارید (LPS) و TLRهای اندوزومی DNA و RNAهای ویروسی و باکتریایی که به داخل اندوزوم فاگوسیتوز شده‌اند را شناسایی می‌کنند. شناسایی میکروب‌ها توسط این TLRها، فاکتورهای رونویسی را فعال می‌کند که تولید چندین پروتئین غشایی و ترشحی را القا می‌کنند مانند واسطه‌های التهابی (مثل سیتوکین‌ها)، سیتوکین‌های ضد ویروسی (اینترفرون‌ها) و پروتئین‌های محرک کمکی (که بعداً بحث خواهند شد) که فعال‌شدن لنفوسیت را القا می‌کنند و حتی پاسخ‌های ایمنی تطابقی قوی‌تری را تحریک می‌کنند.

گیرنده‌های NOD-Like و اینفلاماز‌وم‌ها. گیرنده‌های *NOD-like* (NLRs) گیرنده‌های سیتوزولیک هستند که پس از کشف خانوادهٔ NOD-1 و NOD-2 نامیده شدند. آنها طیف وسیعی از مواد از جمله محصولات سلول‌های نکروتیک (مثل اسید اوریک و ATP آزاد شده)، اختلالات یونی (مثل از دست رفتن K^+)، که موجب آسیب سلول می‌شود و برخی محصولات میکروبی را شناسایی می‌کنند. چندین NLRs از طریق یک کمپلکس چند پروتئینی سیتوزولی به نام اینفلاماز‌وم ارسال پیام می‌کنند که یک آنزیم را (کاسپاز ۱) را فعال می‌کنند که یک شکل پیش‌ساز سیتوکین (IL-1) اینترلوکین ۱ را می‌شکند تا شکل فعال بیولوژیک آنها را ایجاد کند. همان‌طور که در فصل ۲ بحث شد، IL-1 یک واسطه التهاب است که لکوسیت‌ها را فرا می‌خواند و تب را القا می‌کند. جهش‌های کسب عملکرد در NLRها منجر به اختلالات التهابی سیستمیک می‌شود که سندرم‌های خودالتهابی نامیده می‌شوند و همان‌طور که انتظار می‌رود به درمان با آنتاگونیست‌های IL-1 به خوبی پاسخ می‌دهند. مسیر NLR - اینفلاماز‌وم همچنین در تعدادی از اختلالات مزمن که با التهاب مشخص می‌شوند ایفای



شکل ۲-۵. گیرنده‌های سلولی برای میکروب‌ها و محصولات آسیب سلولی. فاگوسیت‌ها، سلول‌های دندریتیک و سایر انواع سلول‌های اپی‌تلیال، انواع گیرنده‌های مختلف را بیان می‌کنند که حضور میکروب‌ها و سلول‌های مرده را حس می‌کنند گیرنده‌های Toll-like (TLRs) واقع در اجزای سلولی مختلف به علاوهٔ دیگر گیرنده‌های سیتوپلاسمی و غشای پلاسمایی، محصولات کلاس‌های مختلف میکروبی را شناسایی می‌کنند. کلاس‌های اصلی گیرنده‌های ایمنی ذاتی شامل گیرنده‌های TLR، NOD-like در سیتوزول (NLRs)، گیرنده‌های لکتین نوع C، گیرنده‌های RIG like برای RNA ویروسی که پس از یافتن عضو RIG-1 نامگذاری شد و حسگرهای سیتوزولی DNA می‌باشند.

نقش می‌کنند. برای مثال، شناسایی کریستال‌های اورات توسط یک‌گروهی از NLRs، عامل زمینه‌ای التهاب توأم با نقرس می‌باشد.

گیرنده‌های دیگر محصولات میکروبی. سایر خانواده‌های گیرنده که در ایمنی ذاتی نقش ایفا می‌کنند شامل موارد زیر هستند:

- گیرنده‌های لکتین نوع C (CLRs) که روی غشای پلاسمایی ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک بیان می‌شوند، پلی‌ساکاریدهای میکروبی (باکتریایی و قارچی) را

1- Toll-like receptors

شناسایی می‌کنند و موجب القای واکنش‌های التهابی و فاگوسیتوز می‌شوند.

- چندین نوع گیرنده، اسیدهای نوکلئیک ویروس‌ها را شناسایی می‌کنند که در سیتوپلاسم سلول‌های آلوده تکثیر می‌یابند و تولید اینترفرون نوع I را القا می‌کنند. بعضی از این گیرنده‌ها همچنین در صورتی که DNA میزبان در سیتوزول تجمع پیدا کرده باشد، آن را شناسایی می‌کنند که این فرایند منجر به آسیب سلول، پاسخ التهابی و پاک‌سازی سلول آسیب دیده می‌شود. فعالیت بیش از حد این گیرنده‌ها در نتیجهٔ اختلال ژنتیک در تنظیم آنها و یا نقص در اندونوکلئازها ممکن است رخ دهد که به DNA خودی اجازه تجمع می‌دهد. در نتیجه، تولید کنترل نشدهٔ اینترفرون‌ها منجر به نوعی بیماری‌های التهابی سیستمیک می‌شود که اینترفرونوپاتی نامیده می‌شوند.
- گیرنده‌های جفت شده با پروتئین G در سطح نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها و بسیاری دیگر از انواع لکوسیت‌ها، پپتیدهای باکتریایی کوتاهی را شناسایی می‌کنند که حاوی رزیدوهای N- فرمیل متیونیل می‌باشند که آغازگر پروتئین‌های باکتریایی هستند و باعث تحریک مهاجرت لکوسیت‌ها می‌شود.

واکنش‌های ایمنی ذاتی

سیستم ایمنی ذاتی دفاع میزبان را از طریق دو واکنش اصلی فراهم می‌کند:

- التهاب. سیتوکین‌ها و محصولات فعال شدن کمپلمان، همانند سایر واسطه‌ها، در طول واکنش‌های ایمنی ذاتی تولید می‌شوند و اجزای عروقی و سلولی التهاب را القا می‌کنند (فصل ۲). لکوسیت‌های فراخوانده شده پاتوژن‌ها را تخریب می‌کنند و سلول‌های تخریب شده را می‌بلعند و حذف می‌کنند.
- دفاع ضد ویروسی. اینترفرون نوع ۱ که در پاسخ به ویروس‌ها تولید می‌شوند روی سلول‌های آلوده و غیرآلوده اثر می‌گذارند و آنزیم‌هایی را فعال می‌کنند که اسیدهای نوکلئیک ویروسی را تخریب می‌کنند و از تکثیر ویروس جلوگیری می‌کنند.

علاوه بر این عملکردهای دفاعی، سیستم ایمنی ذاتی پیام‌هایی را تولید می‌کند که پاسخ ایمنی تطابقی قوی‌تر بعدی را تحریک می‌کند. برخی از این پیام‌ها در ادامه بحث می‌شوند.

ایمنی تطابقی

سیستم ایمنی تطابقی شامل لنفوسیت‌ها و محصولات آنها از جمله آنتی‌بادی‌ها می‌باشد. برخلاف سیستم ایمنی ذاتی که تعداد محدودی از مولکول‌های میکروبی را شناسایی می‌کند، سیستم ایمنی تطابقی می‌تواند طیف وسیعی از مواد خارجی را شناسایی کند.

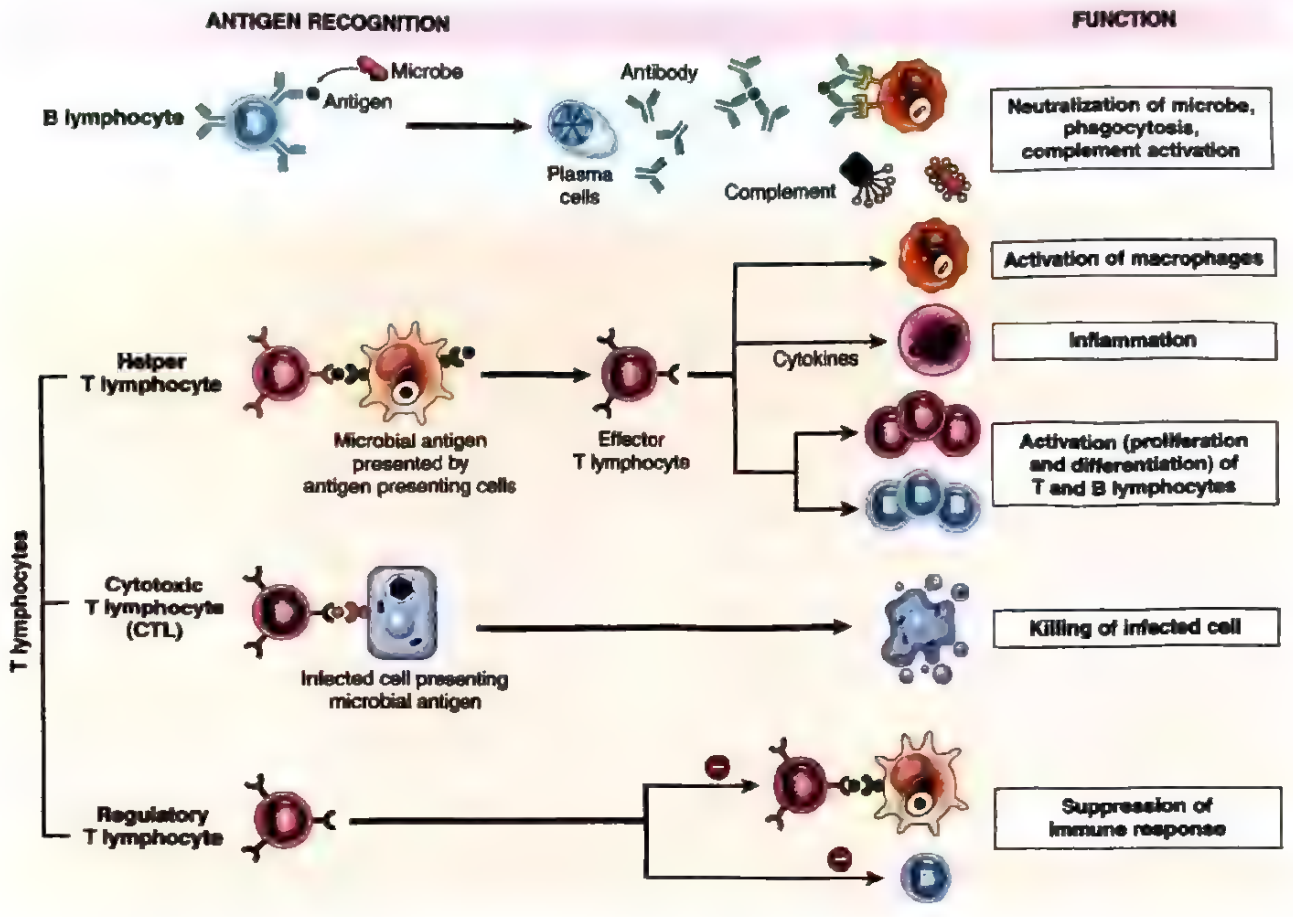
دو نوع پاسخ ایمنی تطابقی وجود دارد: ایمنی هومورال که با واسطهٔ پروتئین‌های محلولی به نام آنتی‌بادی که توسط لنفوسیت‌های B (سلول‌های B) تولید می‌شوند، عمل می‌کند و ایمنی با واسطه سلول (ایمنی سلولی) که توسط لنفوسیت‌های T (سلول‌های T) عمل خود را انجام می‌دهد. آنتی‌بادی‌ها باعث محافظت در برابر پاتوژن‌های خارج سلولی موجود در خون، سطوح مخاطی و بافت‌ها می‌شوند. لنفوسیت‌های T در دفاع علیه میکروب‌هایی که تکثیر و بقای آنها در داخل سلول اتفاق می‌افتد، اهمیت دارند. آنها یا به صورت مستقیم سلول‌های آلوده را از بین می‌برند (که توسط لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک انجام می‌شود) یا با تولید واسطه‌های پروتئینی محلول به نام سیتوکاین‌ها مثل IFNγ (که توسط لنفوسیت‌های T یاریگر، انجام می‌گیرد) فاگوسیت‌ها را جهت از بین‌بردن میکروب‌های بلعیده شده، تحریک می‌کنند.

سلول‌های سیستم ایمنی

سلول‌های سیستم ایمنی عبارتند از: لنفوسیت‌ها، که اکثر آنها دارای گیرنده‌های اختصاصی برای آنتی‌ژن‌ها هستند و پاسخ‌های ایمنی تطابقی را آغاز می‌کنند. سلول‌های تخصص یافته عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APCs) که میکروب‌ها و سایر آنتی‌ژن‌ها را به دام انداخته و به لنفوسیت‌ها عرضه می‌کنند و سلول‌های اجرایی مختلف مثل فاگوسیت‌ها و ائوزینوفیل‌ها. در قسمت بعدی در ارتباط با انواع سلول‌های اصلی دخیل در ایمنی اکتسابی بحث خواهیم کرد (شکل ۳-۵).

لنفوسیت‌های T

لنفوسیت‌های T، به این نام خوانده می‌شوند چرا که در تیموس بلوغ یافته‌اند و در صورت تحریک به سلول‌های اجرایی ایمنی سلولی تکامل می‌یابند و به سلول‌های B برای تولید آنتی‌بادی‌هایی علیه آنتی‌ژن‌های پروتئینی کمک می‌کنند. سلول‌های T، ۶۰ تا ۷۰ درصد لنفوسیت‌های موجود در گردش

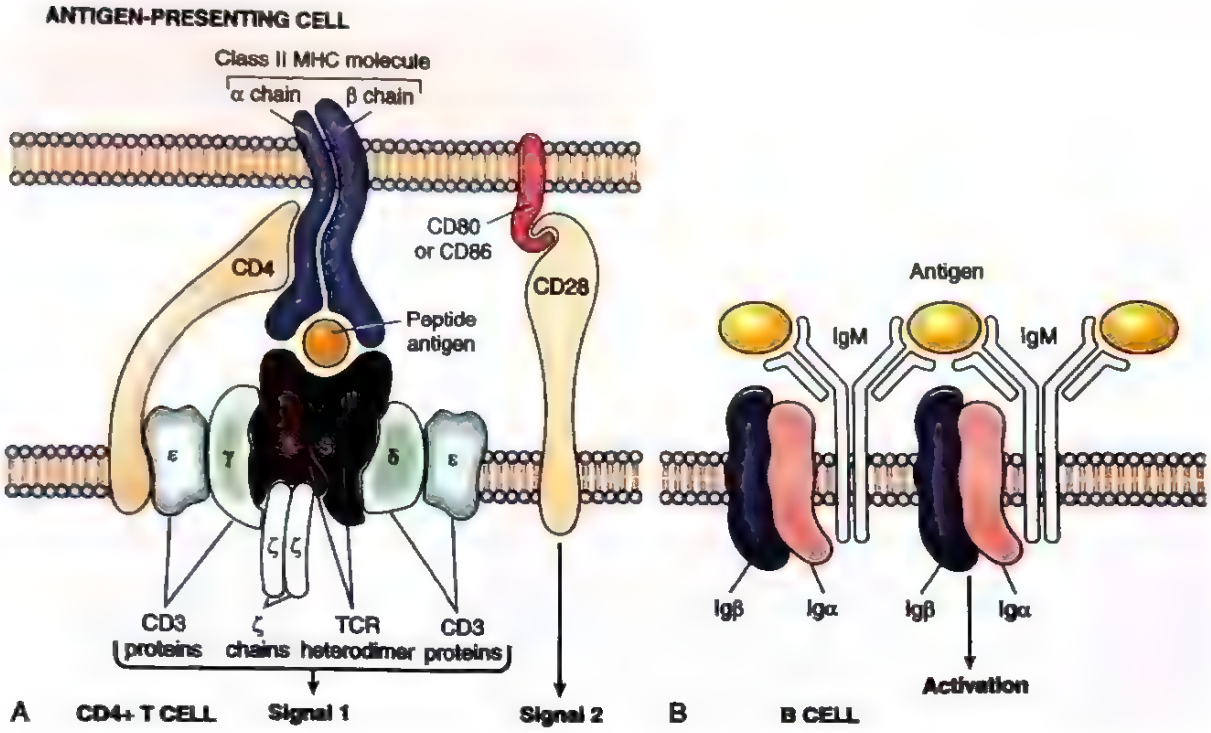


شکل ۳-۵. گروه‌های اصلی لنفوسیت‌ها و عملکردهایشان در ایمنی تطابقی.

خون محیطی را تشکیل می‌دهند و هم چنین نوع اصلی لنفوسیت در غلاف‌های اطراف آرتریولی طحال و نواحی بین فولیکولی گره لنفاوی می‌باشند. سلول‌های T آنتی‌ژن‌های آزاد یا در گردش را تشخیص نمی‌دهند. در عوض، اکثریت (بیش از ۹۵ درصد) سلول‌های T فقط قطعات پپتیدی پروتئین‌های داخل سلولی متصل به مولکول‌های کمپلکس سازگاری نسجی اصلی (MHC) را شناسایی می‌کنند که با جزئیات بیشتر بعداً توضیح داده خواهد شد.

۲ دستهٔ اصلی از سلول‌های T وجود دارد که با بروز CD4 و CD8 در سطحشان از هم افتراق داده می‌شوند. سلول‌های CD4+ T، سلول‌های *T* یاریگر هستند، زیرا آنها مولکول‌های محلول (سیتوکین‌ها) را ترشح می‌کنند که به سلول‌های B در تولید آنتی‌بادی و به ماکروفاژها در تخریب میکروب‌های فاگوسیت شده، کمک می‌کنند. نقش مرکزی سلول‌های یاریگر CD4+ در سیستم ایمنی زمانی روشن می‌شود که بدانیم در اثر تخریب این زیرگروه توسط عفونت ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV) چه اختلال ایمنی شدیدی به وجود می‌آید (بعداً توضیح داده می‌شود). مهم‌ترین نقش سلول‌های CD8+ T، از بین بردن مستقیم سلول‌های آلوده به ویروس و سلول‌های توموری است و بنابراین آنها سلول‌های *T* سیتوتوکسیک *(CTL)* نامیده می‌شوند.

آنتی‌ژن‌های پپتیدی که توسط مولکول‌های MHC ارائه می‌شوند به وسیله گیرنده‌های سلول *T* (TCR) مورد شناسایی قرار می‌گیرند. TCR هترودایمری است که در اکثر سلول‌های T متشکل از زنجیره‌های پروتئینی آلفا و بتا است که با پیوندهای دی‌سولفید به هم متصل شده‌اند (شکل ۴A-۵). هر زنجیره یک ناحیهٔ متغیر دارد که به آنتی‌ژن پپتیدی خاص اتصال پیدا می‌کند و یک ناحیهٔ ثابت دارد که با مولکول‌های پیام‌دهنده مربوطه واکنش می‌دهد. تنوع در توالی ناحیهٔ متصل‌شونده با آنتی‌ژن، در نتیجهٔ بازآرایی و در کنار هم قرارگرفتن تعداد کثیری از قطعات ژن TCR است که به تولید TCR دارای عملکرد منجر می‌شود.



شکل ۴-۵. گیرنده‌های آنتی‌ژنی لنفوسیت‌های T و B. (A) کمپلکس گیرنده سلول T (TCR) و مولکول‌های دیگر دخیل در فعال‌سازی سلول T. هترودایمر TCR متشکل از زنجیرهٔ α و زنجیرهٔ β آنتی‌ژن را (در شکل کمپلکس‌های MHC- پپتید عرضه شده بر روی سلول‌های ارائه‌کننده آنتی‌ژن) شناسایی می‌کند و کمپلکس CD3 متصل و زنجیره‌های ζ سیگنال‌های فعال‌کننده را آغاز می‌کنند. CD4 و CD28 نیز در فعال‌سازی سلول T دخالت دارند. CD28، محرک‌های کمکی CD80 و CD86 (که همچنین مولکول‌های B7 نامیده می‌شوند) را شناسایی می‌کند. (توجه کنید که برخی از سلول‌های CD8 T را بیان می‌کنند و CD4 را بیان نمی‌کنند؛ این مولکول‌ها نقش‌های مشابهی را ایفا می‌کنند). اندازهٔ مولکول‌ها در اینجا لحاظ نشده است. (B) مجموعهٔ گیرنده‌های آنتی‌ژن سلول B متشکل است از ایمونوگلوبولین غشایی M (IgM، یا IgD در *اینجا نشان داده نشده است*) که آنتی‌ژن‌ها و همچنین پروتئین‌های ارسال سیگنال Igα و Igβ را شناسایی می‌کنند. MHC، کمپلکس سازگاری نسجی اصلی.

سلول‌های T همچنین تعدادی از مولکول‌های دیگر را بیان می‌کنند که عملکردهای مهمی در پاسخ‌های ایمنی دارند. کمپلکس CD3 به صورت غیرکووالانسی در کنار TCR قرار دارد و به دنبال شناسایی آنتی‌ژن توسط TCR، در شروع فعال‌سازی سیگنال‌ها دخالت می‌کند. در جریان شناسایی آنتی‌ژن، مولکول‌های CD4 بر روی سلول‌های T، به قسمت‌های ثابت مولکول‌های MHC کلاس II (مطلب بعدی را ببینید) بر روی سلول‌های ارائه کننده آنتی‌ژن (APC) منتخب اتصال پیدا می‌کنند، سلول CD8+ به طور مشابه به مولکول‌های MHC کلاس I متصل می‌شود. CD4 بر روی ۶۰ تا ۷۰ درصد سلول‌های T بروز می‌کند، در حالی که CD8 بر روی حدود ۳۰ تا ۴۰ درصد سلول‌های T بیان می‌شود. از جمله پروتئین‌های ثابت دیگر سلول T، CD28 می‌باشد که به عنوان گیرندهٔ مولکول‌هایی که به وسیلهٔ میکروب‌ها روی APC القا می‌گردند که محرک کمکی[1] نامیده می‌شوند و نیز مولکول‌های چسبندگی مختلفی که باعث تقویت اتصال سلول T و APCها و کنترل مهاجرت سلول‌های T به بافت‌های مختلف می‌گردند، عمل می‌کند.

سلول‌های T که پاسخ‌های ایمنی را سرکوب می‌کنند، لنفوسیت‌های T تنظیم کننده[2] نامیده می‌شوند. این نوع سلول در ادامه، در بحث تحمل ایمنی، توضیح داده می‌شود.

مولکول‌های کمپلکس سازگاری نسجی اصلی: سیستم ارائه کننده پپتیدی در ایمنی تطابقی

مولکول‌های MHC جهت شناسایی آنتی‌ژن توسط سلول T

1- costimulator
2- Regulatory T cell

لازم هستند و تغییرات ژنتیکی در مولکول‌های MHC با رد پیوند و بیماری‌های خودایمنی در ارتباط است، بنابراین مروری بر ساختار و عملکرد این مولکول‌ها اهمیت زیادی دارد. MHC براساس مطالعات رد و پذیرش پیوند (سازگار بافت یا "هیستو") کشف شد. عملکرد طبیعی مولکول‌های MHC، ارائه دادن پپتیدها برای شناسایی توسط لنفوسیت‌های CD4+T و CD8+ است. در هر فرد، سلول‌های T تنها پپتیدهایی را شناسایی می‌کنند که توسط مولکول‌های MHC خود فرد ارائه شده باشد که البته تنها مولکول‌های MHC هستند که به طور طبیعی سلول‌های T با آن مواجه می‌شوند. این پدیده شناسایی آنتی‌ژن در سلول‌های T محدودیت *MHC*[1] نامیده می‌شود. از آنجایی که سلول‌های T، مولکول‌های MHC را شناسایی می‌کنند، تنوع در این مولکول‌ها در میان افراد، پاسخ ایمنی شدیدی را برمی‌انگیزد. این موضوع اساس رد پیوند است که بعداً بحث خواهد شد.

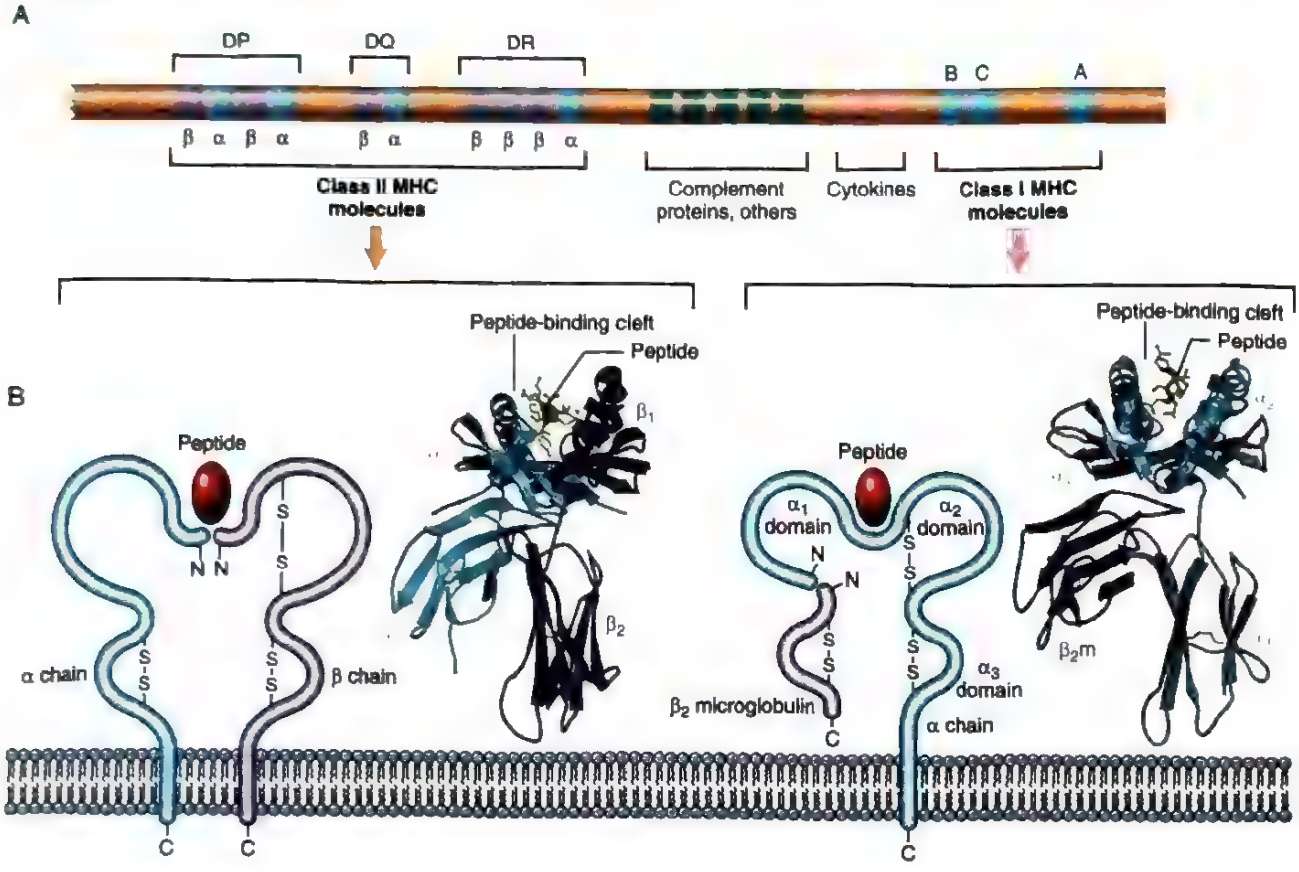
MHC انسانی که مجموعهٔ آنتی‌ژن لکوسیت انسانی (HLA) نیز نامیده می‌شود، از مجموعه‌ای از ژن‌ها روی کروموزوم ۶ تشکیل شده است (شکل ۵-۵). محصولات ژنی MHC براساس ساختار شیمیایی، توزیع بافتی و عملکرد، به دو گروه عمده تقسیم می‌شوند:

- مولکول‌های *MHC* کلاس *I* بر روی تمام سلول‌های هسته‌دار بیان می‌شوند و توسط سه جایگاه در کنار هم تحت عنوان HLA-A و HLA-B و HLA-C کدگذاری می‌شوند. هر یک از این مولکول‌ها متشکل از یک زنجیرهٔ آلفای پلی‌مورفیک است که با یک پلی‌پپتید بتا دو میکروگلوبولین ثابت[2] (که توسط ژن جداگانه‌ای بر روی کروموزوم شماره ۱۵ کد شده است) به صورت غیرکووالانسی در ارتباط است. بخش خارج سلولی زنجیرهٔ آلفا، حاوی شکافی است که در آن جا رزیدوهای پلی‌مورفیک وجود دارند و پپتیدهای بیگانه در آنجا برای عرضه به سلول‌های T به مولکول‌های MHC متصل می‌شوند. همچنین در این قسمت یک ناحیهٔ حفظ شده‌ای وجود دارد که به CD8 متصل شده و این اطمینان را به وجود می‌آورد که تنها سلول‌های CD8+T می‌توانند به پپتیدهای ارائه شده توسط مولکول‌های کلاس I پاسخ دهند. در مجموع، مولکول‌های MHC I به پپتیدهای حاصل از آنتی‌ژن‌های پروتئینی حاضر در سیتوزول سلول (مثل آنتی‌ژن‌های توموری و ویروسی) متصل می‌گردند و آنها را ارائه می‌دهند.
- مولکول‌های *MHC* کلاس *II* توسط ژن‌های ناحیهٔ HLA-D کد می‌شوند که خود دارای حداقل سه زیر ناحیهٔ DP و DQ و DR می‌باشد. مولکول‌های کلاس II هترودایمری از زیرواحدهای آلفا و بتا هستند که به صورت غیرکووالانسی به هم متصل هستند. برخلاف مولکول‌های MHC کلاس I که بر تمام سلول‌های هسته‌دار بیان می‌شوند، بیان مولکول‌های MHC کلاس II محدود به انواع کمی از سلول‌هاست که عمدتاً شامل APCs (خصوصاً سلول‌های دندریتیک)، ماکروفاژها و سلول‌های B می‌باشند. قسمت خارج سلولی مولکول‌های MHC کلاس II حاوی یک شکاف برای اتصال پپتیدهای آنتی‌ژنی و یک منطقه‌ای است که به CD4 متصل می‌شود. به طور کلی، مولکول‌های MHC II به پپتیدهای مشتق از پروتئین‌های سنتز شده در خارج از سلول، به طور مثال از میکروب‌هایی که بلعیده شده‌اند و در داخل سلول تجزیه شده‌اند، متصل می‌شوند. این ویژگی به سلول‌های CD4+ T این امکان را می‌دهد که پاتوژن‌های خارج سلولی را بشناسند.

ژن‌های HLA بسیار پلی‌مورفیک هستند؛ زیرا که اشکال آلترناتیو (آلل‌هایی) فراوانی از هر ژن در هر جایگاه (به تعداد بیش از ۱۰,۰۰۰ برای تمام ژن‌های HLA و بیش از ۳۵۰۰ تنها برای آلل‌های HLA-B) وجود دارند. هر فرد تنها یک سری از ژن‌های HLA را بیان می‌کند و هر مولکول MHC تنها می‌تواند یک پپتید را در یک زمان مشخص نمایش دهد. واریانت‌های مختلفی از MHC در میان جمعیت تکامل یافته‌اند تا تعداد فراوان پپتیدهای میکروبی که امکان مواجهه با آنها در محیط وجود دارد را بیان کنند. در نتیجهٔ این پلی‌مورفیسم، در حقیقت تعداد بیشماری از ترکیبات مولکول‌های HLA در جمعیت وجود دارد. ژن‌های HLA بسیار بهم نزدیک هستند، بنابراین از والدین به فرزندان به صورت کامل انتقال می‌یابند و شبیه به یک جایگاه واحد با توجه به الگوهای وراثتی‌شان رفتار می‌کنند. هر سری از ژن‌های HLA مادری و پدری به عنوان هاپلوتیپ *HLA* اطلاق می‌شود. به دلیل این حالت از وراثت، احتمال اینکه فرزندان آلل‌های HLA مشابه را داشته باشند ۲۵٪ است. برعکس، احتمال اینکه یک فرد دهندهٔ غیرخویشاوند HLA مشابه را داشته باشد بسیار اندک است. نقش پلی‌مورفیسم HLA برای پیوند آشکار است؛ زیرا هر فرد دارای آلل‌های

1- MHC restriction

2- Invariant β_2- microglobulin



شکل ۵-۵. کمپلکس آنتی‌ژن لکوسیت انسان (HLA) و ساختار مولکول‌های HLA. (A) موقعیت ژن‌ها در کمپلکس HLA. موقعیت‌های نسبی، اندازه‌ها و فواصل بین ژن‌ها براساس معیار نیستند. ژن‌هایی که چندین پروتئین دخیل در فرآوری آنتی‌ژن را کد می‌کنند (ناقل TAP، اجزای پروتئازوم و HLA-DM) در منطقهٔ کلاس II واقع‌اند *(در اینجا نشان داده نشده است)*. (B) دیاگرام‌های شماتیک و ساختارهای کریستالی مولکول‌های HLA کلاس I و کلاس II. N و C به انتهای آمینی و کربوکسی اشاره دارند و S-S به پیوند دی‌سولفید اشاره می‌کند. MHC، مولکول‌های کمپلکس سازگاری نسجی اصلی.

HLAای است که تا حدودی متفاوت از آلل‌های HLA هر فرد غیرخویشاوند دیگر می‌باشد و لذا پیوندهایی از افراد دهندهٔ غیرخویشاوند پاسخ‌های ایمنی را در فرد گیرنده پیوند تحریک خواهد کرد و رد پیوند رخ می‌دهد مگر اینکه پاسخ ایمنی سلول‌های T سرکوب شود (به ادامه بحث رجوع شود). تنها دوقلوهای همسان می‌توانند پیوندهایی را از یکدیگر بدون ترس رد پیوند بپذیرند.

وراثت آلل‌های MHC خاص هر دو پاسخ‌های ایمنی محافظ و مضر (آسیب‌رسان) را متأثر می‌سازد. توانایی هر آلل MHC مشخص برای اتصال به آنتی‌ژن‌های پپتیدی که توسط یک پاتوژن خاص ایجاد می‌شوند، تعیین خواهد کرد که آیا سلول‌های T متعلق به فرد خاص می‌تواند آن پاتوژن را شناسایی کند و یک پاسخ حفاظتی را القا کند یا خیر. به طور معکوس، اگر آنتی‌ژن نوعی آلرژن باشد و پاسخ به صورت یک واکنش آلرژیک باشد، به ارث بردن برخی از آلل‌های HLA، افراد را به واکنش‌های آلرژیک حساس می‌کند. بسیاری از بیماری‌های خودایمنی با انواع خاصی از آلل‌های HLA ارتباط دارند. در مبحث بیماری‌های خودایمنی ما دوباره به بحث ارتباط HLA با بیماری‌ها خواهیم پرداخت.

لنفوسیت‌های B

لنفوسیت‌های B، به این نام خوانده می‌شوند چرا که در مغز استخوان بالغ می‌شوند. آنها سلول‌های تولیدکننده آنتی‌بادی هستند که واسطه‌های ایمنی هومورال محسوب می‌شوند. سلول‌های B ۱۰ تا ۲۰ درصد لنفوسیت‌های موجود در گردش خون محیطی را تشکیل می‌دهند. آنها هم چنین در مغز استخوان و در فولیکول‌های بافت لنفاوی محیطی (ثانویه) وجود دارند.

سلول‌های B آنتی‌ژن را از طریق آنتی‌بادی‌های متصل به غشاء از کلاس ایمونوگلوبولین M (IgM) شناسایی می‌کنند که به همراه مولکول‌های هدایت‌کنندهٔ سیگنال در سطح سلول بیان شده و مجموعهٔ گیرنده سلول B (BCR) را تشکیل می‌دهند (شکل ۴B-۵). برخلاف سلول‌های T که فقط پپتیدهای متصل به MHC را شناسایی می‌کنند، سلول‌های B توانایی شناسایی و پاسخ به بسیاری از ساختارهای شیمیایی شامل پروتئین‌ها، لیپیدها، پلی‌ساکاریدها، اسیدهای نوکلئیک و مواد شیمیایی کوچک محلول یا مرتبط با سلول را بدون نیاز به MHC دارند. همانند TCR، هر آنتی‌بادی توالی اسید آمینه‌ای منحصر به فردی در محل متصل شدنش با آنتی‌ژن دارد. سلول‌های B، تعدادی مولکول‌های ثابت مثل $Ig\alpha$ و $Ig\beta$ را بیان می‌کنند که این مولکول‌ها مسئول انتقال سیگنال و فعال‌سازی متعاقب شناسایی آنتی‌ژن توسط BCR هستند.

سلول‌های B به دنبال تحریک به پلاسماسل‌ها تمایز می‌یابند که مقادیر زیادی آنتی‌بادی ترشح می‌کنند. پنج کلاس یا ایزوتایپ از ایمونوگلوبولین‌ها وجود دارد که در منطقه ثابتشان با هم تفاوت دارند. IgG و IgM و IgA بیش از ۹۵ درصد آنتی‌بادی‌های در گردش را تشکیل می‌دهند (IgG در بیشترین غلظت وجود دارد). IgA ایزوتایپ اصلی موجود در ترشحات مخاطی است: IgE در غلظت‌های بسیار پایین در گردش خون وجود دارد و به صورت متصل بر روی سطح ماست‌سل‌های بافتی هم یافت می‌شود: IgD روی سطح سلول‌های B بیان می‌شود، اما عملاً در خون غیرقابل شناسایی است. هر ایزوتایپ توانایی خاصی در فعال‌سازی کمپلمان و فراخوانی سلول‌های التهابی دارد و بنابراین نقش‌های متفاوتی در دفاع میزبان و بیماری‌ها ایفا می‌کند.

سلول‌های کشنده ذاتی (NK)

سلول‌های NK لنفوسیت‌هایی هستند که از پیش‌سازهای مشترک لنفوئید که لنفوسیت‌های T و B را ایجاد می‌کنند، منشأ می‌گیرند. با این وجود، **سلول‌های NK، سلول‌های ایمنی ذاتی بوده، زیرا آنها بدون فعال‌شدن اولیه، دارای عملکرد بوده و گیرنده‌های بسیار متنوع برای آنتی‌ژن بروز نمی‌دهند.** فعال‌شدن سلول‌های NK توسط پیام‌های دو نوع گیرنده تنظیم می‌گردد. گیرنده‌های مهارکننده، مولکول‌های MHC کلاس I خودی که بر روی تمام سلول‌های طبیعی بیان می‌شوند را شناسایی می‌کنند. در حالی که گیرنده‌های فعال‌کننده مولکول‌هایی را تشخیص می‌دهند که در سلول‌های تحت استرس یا عفونی شده، به میزان زیادی بیان می‌شوند. در حالت طبیعی، اثرات گیرنده‌های مهارکننده بر گیرنده‌های فعال‌کننده غلبه دارد و بنابراین از فعال‌شدن خودبخودی سلول‌های NK و کشتن سلول‌های طبیعی میزبان جلوگیری می‌کند. عفونت‌ها (مخصوصاً عفونت‌های ویروسی) و استرس باعث کاهش بروز مولکول‌های MHC کلاس I و افزایش بیان پروتئین‌هایی می‌شوند که گیرنده‌های فعال کننده را درگیر می‌کنند. نتیجه خالص این است که سلول‌های NK فعال می‌شوند و سلول‌های عفونی یا تحت استرس را کشته و از بین می‌روند. سلول‌های NK همچنین سیتوکاین‌هایی مانند انترفرون γ (IFN-γ) ترشح می‌کنند و بنابراین دفاع اولیه و سریع را علیه عفونت‌های میکروبی داخل سلولی ایجاد می‌کنند.

سلول‌های لنفاوی ذاتی[1] *(ILCs)* لنفوسیت‌های مرتبط با سلول‌های NK هستند که سیتوتوکسیک نیستند ولی سیتوکین‌های بسیاری از نوع مشابه که توسط لنفوسیت‌های T کمک‌کننده ترشح می‌شود، تولید می‌کنند. ILCs گیرندهٔ آنتی‌ژنی را بروز نمی‌دهند ولی به سیتوکین‌های تولید شده در نتیجهٔ آسیب و استرس سلولی پاسخ می‌دهند. از آنجایی که ILCs همواره در بافت‌ها قرار دارند، گمان می‌رود که در دفاع اولیه علیه میکروب‌های آسیب‌رسان به بافت نقش دارند. هر چند نقش آنها در دفاع میزبان در انسان‌ها ثابت نشده است.

سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن

انواع بسیار زیادی از سلول‌ها، جهت به دام انداختن آنتی‌ژنها و عرضه آنها به لنفوسیت‌ها تخصص یافته‌اند. از میان آنها، سلول‌های دندریتیک (DC) نقش اصلی در عرضه آنتی‌ژن‌های پروتئینی به سلول‌های T دست‌نخورده[2] را بازی می‌کنند. در مراحل مختلف پاسخ ایمنی، انواع دیگر سلولی، آنتی‌ژن‌ها را به لنفوسیت‌ها عرضه می‌نمایند.

سلول‌های دندریتیک

سلول‌های دندریتیک (DCs) مهم‌ترین سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن (APC) برای آغاز پاسخ‌های سلول T علیه آنتی‌ژن‌های پروتئینی هستند. این سلول‌ها دارای زوائد سیتوپلاسمی ظریف بیشماری هستند که شبیه دندانه است. از این رو به این نام خوانده می‌شوند. چندین ویژگی DCs مسئول

1- Innate lymphoid cells 2- Naive

نقش کلیدی‌شان در به دام انداختن آنتی‌ژن و عرضهٔ آن می‌باشند.

- این سلول‌ها در مکان درست برای به دام انداختن آنتی‌ژن‌ها قرار دارند – در زیر اپی‌تلیال که مکان شایع و مشترک ورود میکروب‌ها و آنتی‌ژن‌های خارجی است و همچنین در بافت بینابینی تمام بافت‌ها که آنتی‌ژن‌ها در آنجا تولید می‌شوند. DCs درون اپیدرم سلول‌های لانگرهانس[1] نامیده می‌شوند.
- DCs گیرنده‌های بسیاری را برای به دام انداختن و پاسخ دادن به میکروب‌ها (و آنتی‌ژن‌های دیگر) بیان می‌کنند از جمله TLRها و گیرنده‌های لکتین نوع C
- در پاسخ به میکروب‌ها، DCها به مناطق سلول T در ارگان‌های لنفاوی فراخوانده می‌شوند که در آنجا به طور ایده‌آلی قرار می‌گیرند تا آنتی‌ژن‌ها را به سلول‌های T ارائه کنند.
- DCها سطوح بالایی از MHC و مولکول‌های دیگر مورد نیاز برای ارائه آنتی‌ژن و فعال‌ساختن سلول‌های T را بیان می‌کنند.

سایر سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن

ماکروفاژها آنتی‌ژن‌های میکروب‌های فاگوسیته شده را برای شناسایی به لنفوسیت T عرضه می‌نمایند. این سلول‌های T هم به نوبه خود، فاگوسیت‌ها را برای کشتن میکروب‌ها فعال می‌کنند که این امر واکنش محوری ایمنی سلولی است. سلول‌های B آنتی‌ژن‌های اندوسیتوز شده را به سلول‌های T یاریگر عرضه کرده و سیگنال‌های فعال کننده را از سلول‌های T در پاسخ‌های ایمنی هومورال دریافت می‌کنند. همه انواع سلول‌های هسته‌دار می‌توانند آنتی‌ژن‌های سیتوزولیک ویروسی و یا آنتی‌ژن‌های توموری را به سلول‌های CD8+ T ارائه دهند و توسط این سلول‌ها نابود شوند. نوع خاصی از فیبروبلاست با ریخت‌شناسی دندریتیک وجود دارد که سلول‌های دندریتیک فولیکولی (*FDCs*) نامیده می‌شود که آنها در مراکز زایگر فولیکول‌های لنفاوی در طحال و غدد لنفاوی متمرکز شده‌اند. این سلول‌ها، گیرنده‌های Fc برای ایمونوگلوبولین G (IgG) و گیرنده‌هایی برای C3b دارند و آنتی‌ژن متصل به آنتی‌بادی‌ها یا پروتئین‌های کمپلمان را به دام می‌اندازند. این سلول‌ها، آنتی‌ژن‌ها را به لنفوسیت‌های B موجود در فولیکول‌های لنفاوی عرضه کرده و پاسخ‌های آنتی‌بادی را القا می‌کنند و به پیش می‌برند، ولی در به دام‌انداختن آنتی‌ژن‌ها جهت ارائه به سلول‌های T نقشی ندارند.

جدول ۱-۵. توزیع لنفوسیت‌ها در بافت‌ها*

بافت	تعداد لنفوسیت‌ها × 10^9
گره‌های لنفی	۱۹۰
طحال	۷۰
مغز استخوان	۵۰
خون	۱۰
پوست	۲۰
روده‌ها	۵۰
کبد	۱۰
ریه‌ها	۳۰

* اعداد تقریبی لنفوسیت‌ها در بافت‌های مختلف در یک فرد بالغ سالم.

بافت‌های لنفاوی

بافت‌های سیستم ایمنی متشکل است از اعضای لنفاوی زایا (که همچنین اولیه یا مرکزی نامیده می‌شوند) که در آنها لنفوسیت‌های B و T بالغ می‌شوند و به پاسخ‌دهی به آنتی‌ژن‌ها متعهد می‌شوند و اعضای لنفاوی محیطی (یا ثانویه) که در آنها پاسخ‌های ایمنی تطابقی به میکروب‌ها آغاز می‌شود. اعضای لنفاوی زایای اصلی شامل تیموس که سلول‌های T در آن تکامل می‌یابند و مغز استخوان که محل تولید تمام سلول‌های خونی و بلوغ لنفوسیت B است، می‌باشند (در فصل ۱۰، توضیح داده شده است). اعضای محیطی اصلی به طور مختصر در بخش‌های بعدی مورد بحث قرار می‌گیرند.

اعضای لنفاوی ثانویه

اعضای لنفاوی ثانویه برای متمرکز ساختن آنتی‌ژن‌ها، APCها و لنفوسیت‌ها ایجاد شده‌اند، به گونه‌ای که تعاملات بین این سلول‌ها و ایجاد پاسخ‌های ایمنی تطابقی را به حداکثر میزان برسانند. اکثر لنفوسیت‌های بدن در این اعضا قرار دارند (جدول ۱-۵).

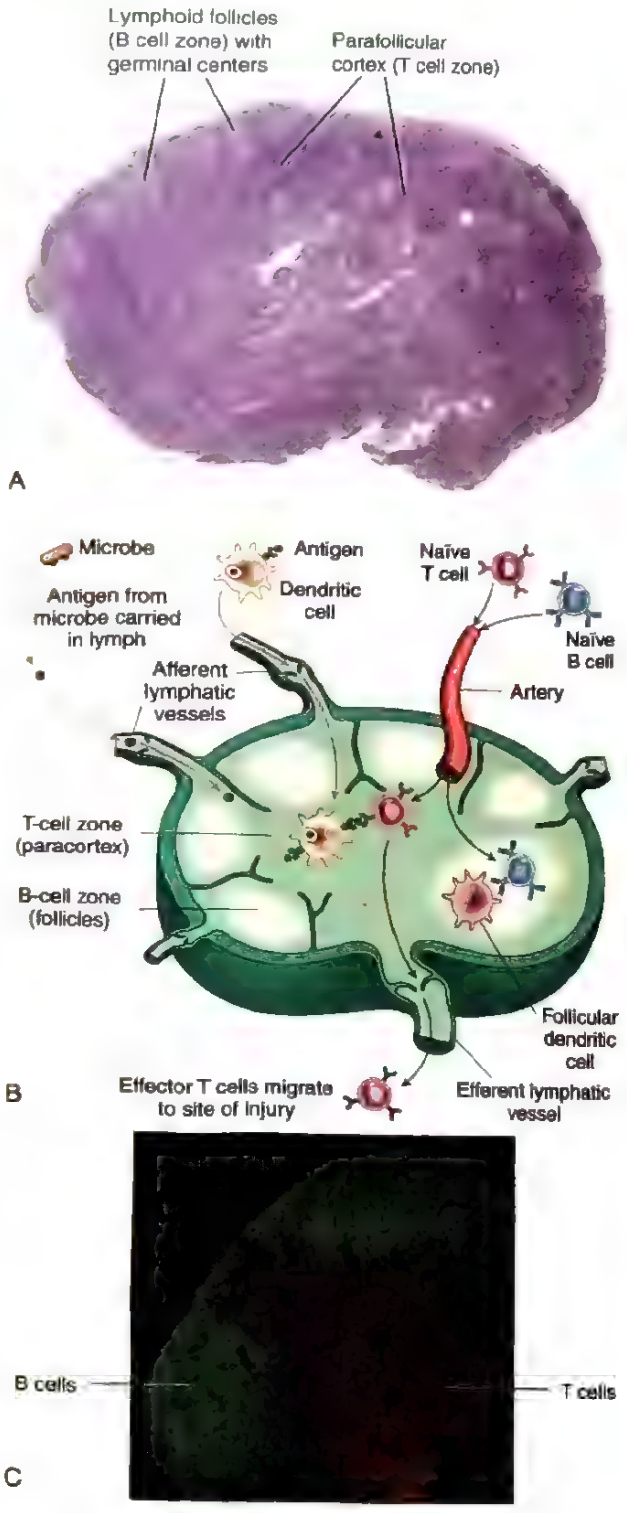
- گره‌های لنفی تجمعات کپسول‌دار و بسیار سازمان یافته‌ای از لنفوسیت‌ها، سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها هستند که در طول کانال‌های لنفاوی در سراسر بدن قرار دارند

1- Langerhans cells

(شکل ۶A-۵). همان‌طور که لنف از گره‌های لنفی گذر می‌کند، APCهای مقیم قادر به نمونه‌برداری از آنتی‌ژن‌هایی هستند که در لنف مشتق از مایعات بینابینی بافت‌ها به این گره‌ها حمل می‌شوند. به علاوه، DCها آنتی‌ژن‌های بافت‌ها و سطوح اپی‌تلیالی نزدیک را از طریق مهاجرت از عروق لنفاوی به گره‌های لنفی منتقل می‌سازند. بنابراین، آنتی‌ژن‌ها (برای مثال، میکروب‌هایی که از اپی‌تلیوم وارد شده یا در بافت‌ها کولونیزه شده) در گره‌های لنفی درناژ کننده تغلیظ می‌شوند.

- طحال از دو قسمت پولپ سفید که لنفوسیت‌ها در آن قرار گرفته‌اند و پولپ قرمز که شبکه‌ای از عروق سینوزوئیدی (که از طریق آن خون جریان پیدا می‌کند) است، تشکیل شده است. طحال دارای نقش مهم در پاسخ‌های ایمنی به آنتی‌ژن‌های خونی می‌باشد. خون که وارد طحال می‌شود از طریق یک شبکه‌ای از سینوزوئیدها جریان می‌یابد که گیرافتادن آنتی‌ژن‌های خونی توسط DCهای مقیم و ماکروفاژها را ممکن می‌سازد.
- سیستم‌های لنفاوی جلدی و مخاطی در زیر اپی‌تلیوم پوست و دستگاه‌های گوارش و تنفسی، به ترتیب قرار دارند. آنها به آنتی‌ژن‌هایی پاسخ می‌دهند که از طریق از هم گسیختگی‌هایی در اپی‌تلیوم، وارد شده‌اند. لوزه‌های حلقی و پلاک‌های پی‌یر[1] روده از نظر آناتومیکی دو نوع بافت لنفاوی مخاطی تعریف شده می‌باشند. وجود تعداد بسیاری از لنفوسیت‌ها در اعضای مخاطی (در مکان دوم بعد از گره‌های لنفاوی) بیان‌گر وجود سطح عظیمی از این اعضا هستند.

درون اعضای لنفاوی محیطی، لنفوسیت‌های B و T به مناطق مختلفی تقسیم می‌گردند (شکل ۶B,C-۵). در گره‌های لنفی، سلول‌های B در ساختارهای مجزایی تجمع یافته‌اند که فولیکول نامیده می‌شوند که در اطراف پاکورتکس هر گره لنفی قرار گرفته‌اند. اگر سلول‌های B در یک فولیکول به تازگی به یک آنتی‌ژن پاسخ داده باشند، این فولیکول یک منطقه مرکزی با رنگ‌پریده به نام مرکز زایا ایجاد می‌کند. لنفوسیت‌های T در قشر پارافولیکولی تجمع یافته‌اند. این فولیکول‌ها حاوی سلول‌های دندریتیک فولیکولی هستند که در فعال‌سازی سلول‌های B دخالت می‌کنند و پاراکورتکس حاوی سلول‌های دندریتیک است که آنتی‌ژن‌ها را به لنفوسیت‌های T ارائه



شکل ۶-۵. ریخت‌شناسی گره لنفی. (A) تصویر میکروسکوپ نوری سطح مقطعی از غدد لنفاوی را نشان می‌دهد و مناطق مربوط به سلول‌های T و B را مشخص می‌سازد. منطقه B فولیکول‌های زیادی در قسمت قشری دارد که برخی از آنها مناطق روشن‌تر مرکزی (مراکز زایا) دارند. (B) جداسازی سلول‌های B و سلول‌های T در مناطق مختلف گره لنفی، به صورت شماتیک نشان داده شده است. (C) موقعیت سلول‌های B (با رنگ سبز، با استفاده از تکنیک ایمونوفلورسنت) و سلول‌های T (رنگ قرمز) در یک گره لنفی.

1- Peyer's patches

می‌کنند. در طحال، لنفوسیت‌های T در غلاف‌های لنفوئیدی پری‌آرتریولار احاطه کنندهٔ آرتریول‌های کوچک، تجمع یافته‌اند و سلول‌های B در فولیکول‌ها قرار دارند.

سیتوکین‌ها: مولکول‌های پیامبر سیستم ایمنی

سیتوکین‌ها پروتئین‌های ترشحی هستند که واکنش‌های ایمنی و التهابی را میانجی‌گری می‌کنند. سیتوکین‌های تعریف شده از نظر مولکولی، «اینترلوکین‌ها» نامیده می‌شوند که این اسم نشان‌دهندهٔ نقش آنها در برقراری ارتباط بین لکوسیت‌هاست. اکثر سیتوکین‌ها دارای طیف وسیعی از اثرات می‌باشند و برخی از آنها توسط انواع مختلف سلول‌ها تولید می‌شوند. اکثریت این سیتوکین‌ها بر روی سلول‌هایی که آنها را تولید می‌کنند یا بر روی سلول‌های مجاور، اثر می‌گذارند، اما برخی از آنها (مانند IL-1) دارای اثرات سیستمیک می‌باشند.

سیتوکین‌های مختلف در انواع خاصی از پاسخ‌های ایمنی شرکت می‌کنند.

- در پاسخ‌های ایمنی ذاتی، سیتوکین‌ها به سرعت پس از تحریکات میکروبی و سایر تحریکات تولید می‌شوند و برای القای التهاب و مهار تکثیر ویروسی عمل می‌کنند. این سیتوکین‌ها شامل TNF، IL-1، IL-12، IFNهای نوع ۱، IFNγ و کموکاین‌ها (فصل ۲) هستند. منابع اصلی‌شان ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک، سلول‌های لنفوئید ذاتی و سلول‌های NK هستند، اما سلول‌های اندوتلیال و اپی‌تلیال نیز می‌توانند آنها را تولید کنند.
- در پاسخ‌های ایمنی تطابقی، سیتوکین‌ها اساساً توسط لنفوسیت‌های CD4+ T که توسط آنتی‌ژن‌ها و سیگنال‌های دیگر فعال شده‌اند، تولید می‌گردند و برای القای تکثیر و تمایز لنفوسیتی و فعال کردن سلول‌های اجرایی عمل می‌کنند. انواع اصلی آنها در این گروه عبارتند از: IL-2، IL-4، IL-5، IL-17 و IFNγ؛ نقش‌های آنها در پاسخ‌های ایمنی در ادامه بحث می‌شود. برخی از سیتوکین‌ها عمدتاً پاسخ‌های ایمنی را محدود می‌کنند و خاتمه می‌دهند؛ اینها شامل TGFβ و IL-10 می‌باشند.
- سایر سیتوکین‌ها هماتوپوئز (خونسازی) را تحریک می‌کنند و **فاکتورهای محرک کلونی**[1] نامیده می‌شوند، زیرا تشکیل کلونی‌های سلول خونی را از پیش‌سازهای مغز استخوان تحریک می‌کنند (فصل ۱۰). اعمال آنها شامل افزایش تعداد لکوسیت‌ها در طول پاسخ‌های ایمنی و التهابی و همچنین جایگزین کردن لکوسیت‌هایی است که در طول چنین پاسخ‌هایی مصرف می‌شوند. آنها توسط سلول‌های استرومایی مغز استخوان، لنفوسیت‌های T، ماکروفاژها و سلول‌های دیگر تولید می‌شوند. مثال آنها شامل IL-3، IL-7 و فاکتورهای محرک کلونی گرانولوسیتی است.

اطلاعات به دست آمده پیرامون سیتوکین‌ها دارای کاربردهای درمانی بالینی بیشماری است. مهار فعالیت‌ها یا تولید سیتوکین‌ها می‌تواند اثرات آسیب‌رسان التهاب را کنترل کند. به عنوان مثال، بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید اغلب پاسخ‌های قوی به آنتاگونیست‌های TNF نشان می‌دهند. بسیاری دیگر از آنتاگونیست‌های سیتوکاینی در حال حاضر برای درمان انواع مختلف بیماری‌های التهابی استفاده می‌شوند. برعکس، تجویز سیتوکین‌ها برای تقویت واکنش‌هایی که به طور طبیعی وابسته به این پروتئین‌ها هستند، مانند هماتوپوئز (به طور مثال بعد از پیوند سلول‌های بنیادی)، استفاده می‌شوند.

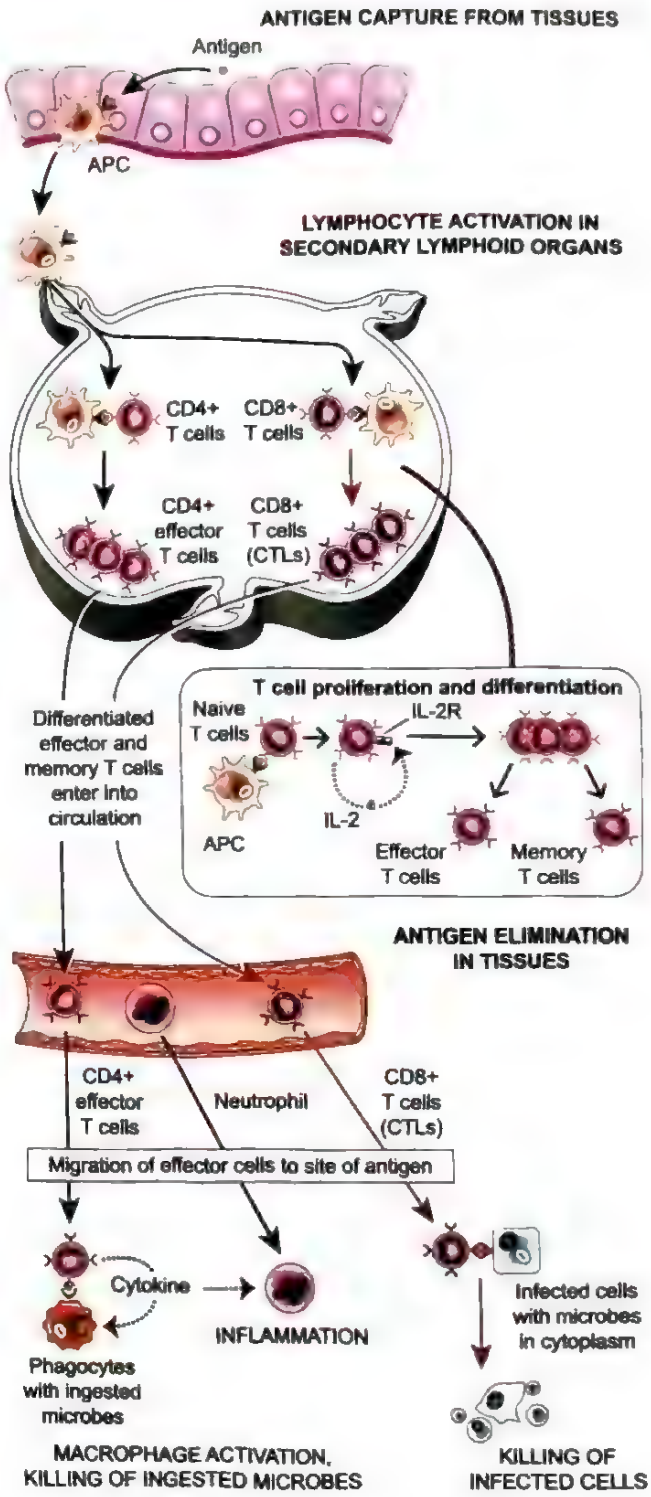
مروری بر فعال‌شدن لنفوسیت و پاسخ‌های ایمنی تطابقی

پاسخ‌های ایمنی تطابقی در مراحلی ایجاد می‌شود که عبارتند از: شناسایی آنتی‌ژن، فعال‌شدن، تکثیر و تمایز لنفوسیت‌های خاص به سلول‌های اجرایی و خاطره‌ای. حذف آنتی‌ژن و کاهش این پاسخ، همراه با سلول‌های خاطره‌ای که به مدت طولانی زنده می‌مانند. حوادث اصلی در هر مرحله در ادامه خلاصه شده است؛ این اصول کلی برای پاسخ‌های حفاظتی علیه میکروب‌ها به علاوه پاسخ‌های پاتولوژیک که به میزبان آسیب می‌رسانند، بکار می‌روند.

به دام انداختن و عرضه آنتی‌ژن‌های میکروبی

میکروب‌ها و دیگر آنتی‌ژن‌های خارجی در واقع از هر کجای بدن می‌توانند وارد شوند و واضح است که برای لنفوسیت‌ها با هر ویژگی خاص، غیرممکن است تا در هر محل ورود آنتی‌ژن گردش کنند. برای غلبه بر این مشکل، میکروب‌ها و آنتی‌ژن‌های پروتئینی‌شان در اپی‌تلیوم و دیگر بافت‌ها توسط سلول‌های دندریتیک مقیم، به دام می‌افتند که سپس محتویات

1- Colony-stimulating factor



شکل ۷-۵. ایمنی سلولی. سلول‌های دندریتیک (DCs) آنتی‌ژن‌های میکروبی را از اپی‌تلیال و بافت‌ها می‌گیرند و این آنتی‌ژن‌ها را به گره‌های لنفی انتقال می‌دهند. در طول این فرایند، سلول‌های DC بالغ می‌شوند و سطوح بالایی از مولکول‌های MHC و محرک‌های کمکی را بیان می‌کنند. سلول‌های T دست‌نخورده، آنتی‌ژن‌های پپتیدی متصل با MHC که بر روی DCs ارائه شده‌اند را شناسایی می‌کنند. این سلول‌های T فعال می‌شوند و تکثیر می‌یابند و به سلول‌های اجرایی و خاطره تمایز می‌یابند که به مناطق عفونت مهاجرت می‌کنند و عملکردهای مختلفی را در ایمنی سلولی انجام می‌دهند. سلول‌های T اجرایی CD4+ از زیرگروه Th1، آنتی‌ژن‌های میکروب‌های فاگوسیته شده را شناسایی می‌کنند و فاگوسیت‌ها را فعال می‌کنند تا میکروب‌ها را از بین ببرند؛ زیرگروه‌های دیگر سلول‌های اجرایی فراخوانی لکوسیتی را افزایش می‌دهند و انواع مختلف پاسخ‌های ایمنی را تحریک می‌کنند. لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک CD8+ (CTLs) سلول‌های آلوده حاوی میکروب‌ها در سیتوپلاسمشان را از بین می‌برند. برخی از سلول‌های T فعال در اعضای لنفاوی باقی می‌مانند و به سلول‌های B برای تولید آنتی‌بادی‌ها کمک می‌کنند و برخی از سلول‌های T به سلول‌های خاطره با عمر زیاد تمایز می‌یابند *(در اینجا نشان داده نشده است)*. APC: سلول ارائه‌کننده آنتی‌ژن.

آنتی‌ژن‌شان را به گره‌های لنفی درناژ کننده حمل می‌کنند که در آنجا سلول‌های T به طور ثابت گردش مجدد دارند (**شکل ۷-۵**). در اینجا آنتی‌ژن‌ها به صورت مجموعه‌ای با مولکول‌های MHC بر سطح سلول فرآوری و عرضه می‌شوند، که در آنجا آنتی‌ژن‌ها توسط سلول‌های T شناسایی می‌شوند. به طور مشابهی، آنتی‌ژن‌های محلول در فولیکول‌ها در گره‌های لنفی و طحال به دام می‌افتند و تغلیظ می‌شوند و در آنجا توسط سلول‌های B از طریق گیرنده‌های آنتی‌ژنی‌شان شناسایی می‌شوند.

حتی قبل از زمانی که آنتی‌ژن‌های میکروبی توسط لنفوسیت‌های B و T شناسایی می‌شوند، میکروب، سلول‌های ایمنی ذاتی را که گیرنده‌های شناسایی الگو را بیان کرده‌اند، فعال می‌سازد. در مورد ایمن‌سازی با یک آنتی‌ژن پروتئینی، مانند واکسن، یک مادهٔ مشابه با میکروب به نام ادجوانت که پاسخ‌های ایمنی ذاتی را تحریک می‌کند همراه با آنتی‌ژن تزریق می‌شود. در طول پاسخ ذاتی، میکروب یا ادجوانت APCها را برای بیان مولکول‌هایی به نام محرک‌های کمکی[1] و همچنین ترشح سیتوکین‌هایی که تکثیر و تمایز لنفوسیت‌های T را تحریک می‌کنند فعال می‌کند. محرک‌های کمکی اصلی برای سلول T، پروتئین‌های B7 (CD80 و CD86) هستند که بر روی APCها بیان می‌شوند و توسط گیرنده‌های CD28 بر روی سلول‌های T دست‌نخورده شناسایی می‌شوند.

واکنش‌ها و عملکردهای لنفوسیت‌های B و T در مسیرهای مهم متفاوت است و به طور جداگانه‌ای در نظر گرفته می‌شوند.

1- Costimulators

ایمنی با واسطه سلول: فعال‌شدن لنفوسیت‌های T و حذف میکروب‌های داخل سلولی

لنفوسیت‌های T دست‌نخورده به وسیلهٔ آنتی‌ژن و محرک‌های کمکی در اعضای لنفاوی ثانویه فعال شده، تکثیر یافته و به سلول‌های اجرایی تمایز می‌یابد که به هر مکانی که آنتی‌ژن (میکروب) در آن حضور داشته باشد، مهاجرت می‌کنند (**شکل ۷-۵**). یکی از ابتدایی‌ترین پاسخ‌های سلول‌های T یاریگر CD4+، ترشح سیتوکین IL-2 و بیان گیرنده‌های با تمایل بالا برای IL-2 می‌باشد. IL-2 یک فاکتور رشد است که بر روی این لنفوسیت‌های T عمل می‌کند و تکثیر آنها را تحریک می‌کند و منجر به افزایش تعداد لنفوسیت‌های اختصاصی آنتی‌ژن می‌گردد. **فعالیت‌های سلول‌های T یاریگر توسط عملکردهای ترکیبی لیگاند-CD40 (CD40L) و سیتوکین‌ها میانجی‌گری می‌شود.** CD40 یک جزئی از خانواده گیرنده TNF است و CD40L یک پروتئین غشایی مشابه با TNF می‌باشد. هنگامی که سلول‌های T یاریگر CD4+ آنتی‌ژن‌های ارائه شده توسط ماکروفاژها یا لنفوسیت‌های B را شناسایی می‌کند، این سلول‌های T CD40L را بیان می‌کنند که CD40 را بر روی ماکروفاژها یا سلول‌های B دربر می‌گیرد و این سلول‌ها را فعال می‌کند. جهش در ژن *CD40L* علت سندرم هیپر *IgM* وابسته به *X* می‌باشد که در آن هم ایمنی هومورال و هم ایمنی سلولی در معرض آسیب قرار می‌گیرند (در ادامه بحث خواهد شد).

برخی از سلول‌های T CD4+ فعال شده به سلول‌های اجرایی تمایز می‌یابند که یک مجموعه‌های متفاوتی از سیتوکین‌ها را ترشح می‌کنند و اعمال مختلفی را انجام می‌دهند (**شکل ۸-۵**). سه زیرگروه اصلی موارد زیر هستند:

- سلول‌های زیر گروه *Th1*، سیتوکین IFNγ را ترشح می‌کنند که یک محرک ماکروفاژی قوی است. ترکیب فعال‌شدن با واسطهٔ CD40 و IFNγ منجر به فعال‌شدن "کلاسیک" ماکروفاژ (فصل ۲) می‌شود که در نهایت القای مواد میکروب‌کش در ماکروفاژها و تخریب میکروب‌های بلعیده حاصل می‌شود.
- سلول‌های *Th2*، IL-4 تولید می‌کنند که موجب تحریک تمایز سلول‌های B به پلاسماسل‌های ترشح کنندهٔ IgE می‌شود؛ IL-5 تولید می‌کنند که موجب فعال‌شدن ائوزینوفیل‌ها می‌شود و IL-13 تولید می‌کنند که موجب فعال‌شدن سلول‌های اپی‌تلیال مخاطی برای ترشح موکوس می‌گردد و مسیر "آلترناتیو" فعال‌شدن ماکروفاژ را القا می‌کند که توأم با ترمیم بافت و فیبروز می‌باشد (فصل ۲). ائوزینوفیل‌ها پاتوژن‌هایی مانند انگل‌های کرمی را می‌کشند.
- سلول‌های *Th17* از آنجایی که سیتوکاین اصلی این سلول‌ها IL-17 است بدین نام خوانده می‌شوند و نوتروفیل‌ها و منوسیت‌ها را فرا می‌خوانند که برخی از باکتری‌های خارج سلولی و قارچ‌ها را تخریب می‌کنند و در بیماری‌های التهابی خاصی دخالت می‌کنند.

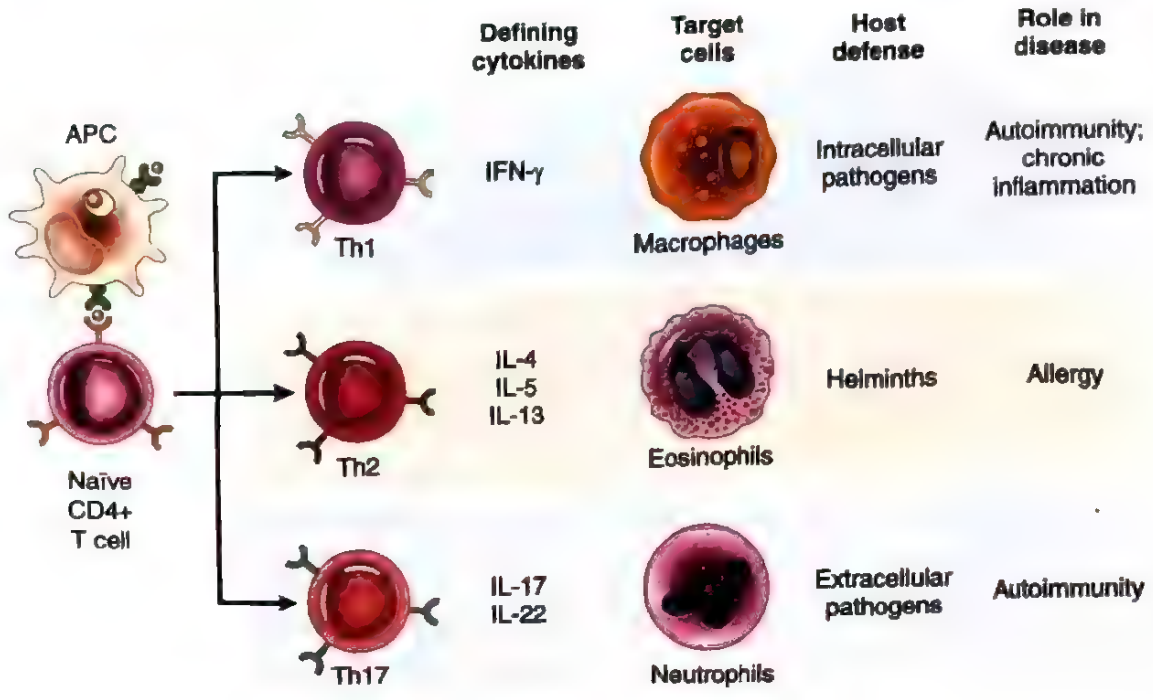
لنفوسیت‌های T CD8+ فعال شده به CTLهایی تمایز می‌یابند که سلول‌های حاوی میکروب‌های سیتوپلاسمی را می‌کشند، بنابراین مخازن پنهانی عفونت را نابود می‌کنند. مکانیسم اصلی کشتن توسط CTLها بستگی به سیستم پرفورین- گرآنزیم دارد. پرفورین و گرآنزیم‌ها در گرانول‌هایی از CTLها ذخیره می‌شوند و به سرعت هنگامی که CTLها به اهدافشان متصل شدند (سلول‌هایی که پپتیدهای متصل به MHC کلاس I مناسب را دارند)، آزاد می‌شوند. پرفورین به غشای پلاسمایی سلول‌های هدف متصل می‌شود و ورود گرآنزیم‌ها را القا می‌کند که این آنزیم‌ها پروتئازهایی هستند که به طور اختصاصی آبشارهای سلولی را می‌شکنند و در نتیجه آنها را فعال می‌کنند (فصل ۱) که موجب القای آپوپتوز در سلول‌های هدف می‌شوند.

پاسخ‌های سلول‌های T توسط یک تعادل بین گیرنده‌های محرک کمکی و مهاری تنظیم می‌شوند. گیرندهٔ محرک کمکی اصلی CD28 است که پیشتر گفته شد. پروتئین‌های دیگر خانوادهٔ CD28 شامل ۲ گیرندهٔ "مهار کمکی[1]" هستند به نام‌های CTLA-4 که مولکول‌های B7 را مسدود می‌کند و از دور خارج می‌سازد و بنابراین نقش CD28 را کاهش می‌دهد و همچنین PD-1 که پیام‌های ارسالی از TCR و CD28 را متوقف می‌کنند و در نتیجه پاسخ‌های سلول T را خاتمه می‌دهند. مسدود کردن این مهارکننده‌های کمکی، یک رهیافت قدرتمند در افزایش پاسخ‌های ایمنی ضد توموری است (فصل ۶).

ایمنی هومورال: فعال‌شدن لنفوسیت‌های B و حذف میکروب‌های خارج سلولی

لنفوسیت‌های B پس از فعال‌شدن، تکثیر یافته و به

1- Coinhibitory receptors



شکل ۸-۵. زیرگروه‌های سلول‌های T یاریگر (Th)، در پاسخ به محرک‌های (عمدتاً سیتوکین‌ها) حاضر در زمان شناسایی آنتی‌ژن، سلول‌های CD4+ T دست‌نخورده به جمعیت‌های سلول‌های اجرایی تمایز می‌یابند که مجموعه‌های متمایزی از سیتوکین‌ها را تولید می‌کنند که بر روی سلول‌های متفاوت عمل می‌کنند (به عنوان سلول‌های هدف نشان داده می‌شوند) و عملکردهای متفاوتی را دارا می‌باشند. نقش‌های این زیرگروه‌ها در دفاع میزبان و بیماری‌های ایمونولوژیک خلاصه شده‌اند. برخی از سلول‌های T فعال، سیتوکین‌های متعددی را تولید می‌کنند و به زیرگروه مشخصی تبدیل نمی‌شوند. APC، سلول عرضه کننده آنتی‌ژن؛ IFNγ، اینترفرون گاما؛ IL، اینترلوکین.

پلاسماسل‌ها تمایز می‌یابند که کلاس‌های مختلف آنتی‌بادی با اعمال متفاوت را ترشح می‌کنند. دو مسیر عمده برای فعال‌سازی سلول‌های B وجود دارد:

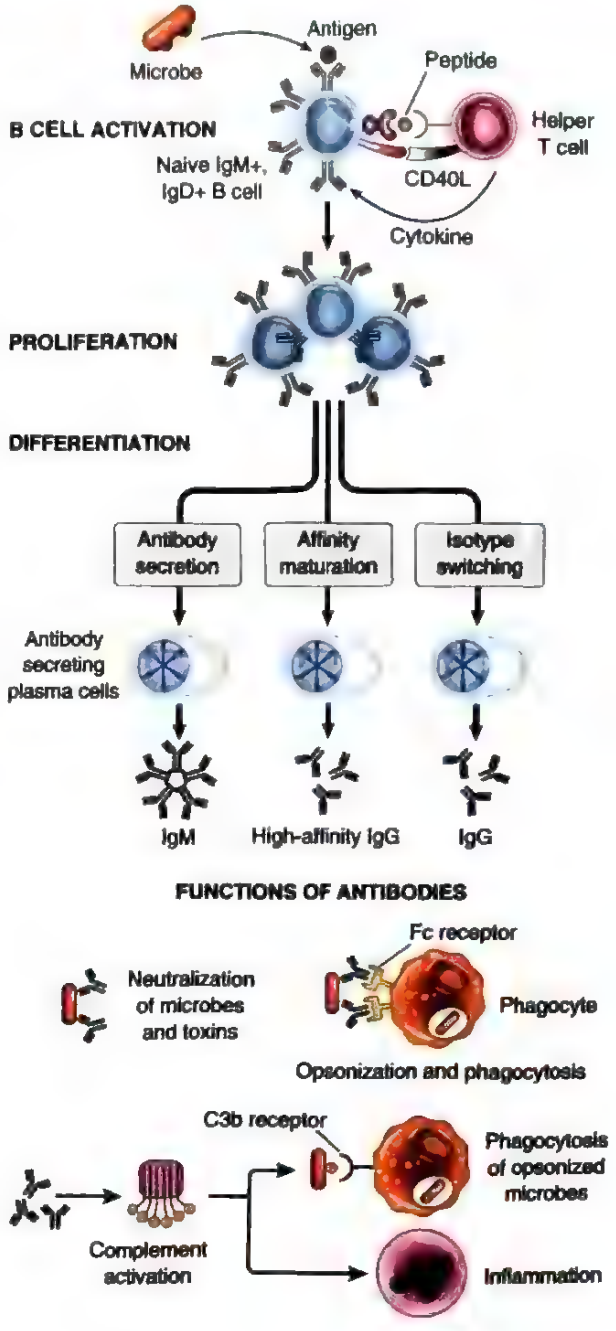
- **وابسته به سلول T:** پاسخ سلول‌های B به آنتی‌ژن‌های پروتئینی، به کمک سلول‌های CD4+ T نیاز دارد. سلول‌های B به عنوان APC هم عمل می‌کنند، یعنی، آنتی‌ژن‌های پروتئینی را بلعیده، تجزیه می‌کنند، و پپتیدها را به همراه مولکول MHC کلاس II جهت شناسایی به سلول T یاریگر عرضه می‌نمایند (شکل ۹-۵). سلول‌های T یاریگر، CD40L را بیان می‌کنند که با CD40 که در سطح لنفوسیت‌های B بروز می‌کند متصل می‌شود و سایتوکاین‌هایی ترشح می‌کنند که جهت فعال‌کردن سلول‌های B با هم همکاری می‌کنند.
- **مستقل از سلول T:** بسیاری از آنتی‌ژن‌های پلی‌ساکاریدی و لیپیدی، شاخص‌های آنتی‌ژنیک (اپی‌توپ‌های) مشابه بسیاری دارند که می‌توانند به طور همزمان چندین مولکول آنتی‌بادی روی هر سلول B را درگیر کرده و اتصال متقاطع برقرار کنند و فرآیند فعالیت سلول B را بدون نیاز به کمک سلول T شروع نمایند.

تعدادی از سلول‌های حاصل از کلون‌های توسعه یافته سلول B، به پلاسماسل‌های ترشح کنندهٔ آنتی‌بادی تمایز می‌یابند. هر پلاسماسل، آنتی‌بادی‌هایی ترشح می‌کند که اختصاصیتی مشابه با همان آنتی‌بادی‌های سطح سلول دارد (گیرنده‌های آنتی‌ژن سلول B) که در ابتدا آنتی‌ژن را شناسایی کرده‌اند. پلی‌ساکاریدها و لیپیدها، بیشتر باعث تحریک تولید IgM می‌شوند. آنتی‌ژن‌های پروتئینی، به اتکای عملکردهای وابسته به CD40L و همچنین سایتوکاین‌ها در سلول T یاریگر، باعث القای تولید کلاس‌های مختلف آنتی‌بادی می‌گردند (IgG و IgA و IgE). **تولید آنتی‌بادی‌های با اعمال متفاوت، متکی بر تغییر کلاس (ایزوتیپ) زنجیره سنگین است که** در نتیجه شکست DNA در مجاورت منطقه ثابت ژن‌ها و سپس اتصال

آن به منطقه‌های ثابت پایین دست، ایجاد می‌شود. این فرآیند منجر به تغییر در منطقه Fc آنتی‌بادی می‌شود که نتیجهٔ آن افزایش طیف عملکرد آنتی‌بادی خواهد بود. عملکرد آنتی‌بادی‌ها در ارتباط با ایزوتایپ‌های اختصاصی بعداً بحث خواهد شد. سلول‌های T یاریگر همچنین تولید آنتی‌بادی‌هایی را با تمایل بالاتر برای آنتی‌ژن تحریک می‌کنند. این فرایند که بلوغ میل اتصالی[1] نامیده می‌شود، در نتیجهٔ جهش سوماتیک در منطقه اتصال آنتی‌ژن بر روی مولکول ایمونوگلوبولین و به دنبال آن انتخاب سلول‌هایی که گیرنده‌های با توانایی اتصال بالا دارند، ایجاد می‌شود. در نتیجه، کیفیت پاسخ ایمنی هومورال را بهبود می‌بخشد. برخی از سلول‌های B فعال، به درون فولیکول‌ها مهاجرت می‌کنند و مراکز زایگر را تشکیل می‌دهند که مناطق اصلی تغییر ایزوتیپ و بلوغ میل اتصالی است. سلول‌های T یاریگر که این فرآیندها را در لنفوسیت‌های B تحریک می‌کنند، همچنین به مراکز زایگر مهاجرت کرده و در آنجا باقی می‌مانند و به نام سلول‌های *T* یاریگر فولیکولی *(Tfh)* نامیده می‌شوند.

پاسخ ایمنی هومورال به روش‌های مختلف با میکروب‌ها مقابله می‌کند (**شکل ۹-۵ را ببینید**).

- آنتی‌بادی‌های با توانایی اتصال بالا از همهٔ کلاس‌ها به میکروب‌ها متصل شده و مانع از آلوده‌شدن سلول‌ها می‌گردند، بنابراین میکروب‌ها را خنثی می‌کنند.
- آنتی‌بادی IgG میکروب‌ها را می‌پوشاند (اپسونیزه می‌کند) و آنها را هدف فاگوسیتوز توسط نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها قرار می‌دهد، زیرا این سلول‌ها گیرنده‌هایی برای انتهای Fc مولکول‌های IgG دارند.
- IgG و IgM سیستم کمپلمان را از مسیر کلاسیک فعال کرده و محصولات کمپلمان، فاگوسیتوز و تخریب میکروب‌ها را تسهیل می‌نمایند.
- IgA در بافت‌های مخاطی ترشح می‌شود و میکروب‌های موجود در مجرای دستگاه گوارشی و تنفسی (و سایر بافت‌های مخاطی) را خنثی می‌نماید.
- IgG به صورت فعال از جفت رد می‌شود و تا زمان بلوغ سیستم ایمنی از نوزاد محافظت می‌کند. این فرآیند ایمنی غیر فعال[2] نامیده می‌شود.
- IgE ماست‌سل‌ها را فعال می‌کند و در دفاع علیه کرم‌ها دخالت می‌کند.



شکل ۹-۵. ایمنی هومورال. لنفوسیت‌های B دست نخورده آنتی‌ژن‌ها را شناسایی می‌کنند و تحت تأثیر سلول‌های Th و دیگر محرک‌ها *(نشان داده نشده است)*، سلول‌های B فعال می‌شوند تا تکثیر یابند و به پلاسماسل‌های ترشح کنندهٔ آنتی‌بادی تمایز یابند. برخی از سلول‌های B فعال شده متحمل تغییر کلاس زنجیرهٔ سنگین و بلوغ میل اتصالی (affinity) می‌شوند و برخی تبدیل به سلول‌های خاطره مادام‌العمر می‌گردند. آنتی‌بادی‌هایی از کلاس‌های زنجیره سنگین متفاوت (ایزوتیپ‌ها) عملکردهای اجرایی مختلفی را انجام می‌دهند. توجه کنید که آنتی‌بادی‌های نشان داده شده IgG هستند؛ این IgGها و IgM کمپلمان را فعال می‌کنند و اعمال اختصاصی IgA (ایمنی مخاطی) و IgE (فعال‌سازی ماست‌سل و ائوزینوفیل) نشان داده نشده است.

1- Affinity maturation
2- Passive immunity

نیمه عمر آنتی‌بادی‌های موجود در گردش خون حدود ۳ هفته است که از نیمه عمر اکثر پروتئین‌های خونی بسیار بیشتر می‌باشد و علت آن مکانیسم‌های ویژه‌ای است که برای بازیافت IgG و کاهش کاتابولیسم آن وجود دارد. تعدادی از پلاسماسل‌های ترشح کنندهٔ آنتی‌بادی به مغز استخوان مهاجرت کرده و تا سال‌ها در آن جا زنده می‌مانند، و در آن جا تولید سطوح پایین آنتی‌بادی را ادامه می‌دهند.

کاهش پاسخ‌های ایمنی و حافظه ایمونولوژیک

اکثریت لنفوسیت‌های اجرایی که توسط پاتوژن‌های عفونی القا شده‌اند، بعد از حذف عامل پاتوژن، از طریق آپوپتوز می‌میرند و در نتیجه سیستم ایمنی به وضعیت پایه در حال استراحت خود باز می‌گردد. فعال‌شدن اولیه لنفوسیت‌ها، سلول‌هایی خاطره‌ای[1] با عمر طولانی ایجاد می‌کند که تا سال‌ها بعد از عفونت باقی می‌مانند. سلول‌های خاطره‌ای منبع وسیعی از لنفوسیت‌های اختصاصی آنتی‌ژن می‌باشند (بسیار بیشتر از سلول‌های دست‌نخورده[2] اختصاصی برای هر آنتی‌ژن که پیش از مواجهه با آنتی‌ژن حضور دارند). هم چنین این سلول‌ها سریع‌تر و مؤثرتر از سلول‌های دست‌نخورده در مواجههٔ مجدد با آنتی‌ژن‌ها پاسخ می‌دهند. این امر مشخص می‌کند که چرا هدف مهم واکسیناسیون، ایجاد سلول‌های خاطره‌ای است.

این مقدمه مختصر در ارتباط با پاسخ‌های ایمنی طبیعی، پیش‌زمینه‌ای برای بحث ما در ارتباط با اختلالات سیستم ایمنی فراهم می‌کند.

افزایش حساسیت: آسیب بافتی با واسطهٔ ایمنی

پاسخ‌های ایمنی که در حالت طبیعی محافظت کننده هستند، توانایی ایجاد آسیب بافتی را نیز دارند. واکنش‌های ایمنی آسیب‌رسان تحت عنوان افزایش حساسیت طبقه‌بندی می‌شوند و بیماری‌های حاصل از آنها «بیماری‌های افزایش حساسیت» نام دارند. مبنای این نام‌گذاری، این است که افرادی که در برابر یک آنتی‌ژن، پاسخ ایمنی نشان می‌دهند، نسبت به آن آنتی‌ژن حساس هستند، و بنابراین واکنش‌های شدید یا پاتولوژیک به صورت افزایش حساسیت تظاهر می‌کند. به طور طبیعی، سیستم گسترده‌ای از کنترل‌ها و تعادل‌ها باعث ریشه‌کنی مطلوب ارگانیسم‌های عفونی می‌گردند، بدون این که آسیب جدی به بافت‌های میزبان وارد شود. با این وجود، پاسخ‌های ایمنی ممکن است به اندازه کافی کنترل نشوند یا علیه آنتی‌ژن‌هایی که در حالت طبیعی بی‌ضرر هستند رخ دهند و یا به صورت نامتناسبی علیه بافت‌های میزبان هدف‌گیری شوند. در این شرایط، پاسخی که به صورت طبیعی سودمند است، باعث ایجاد بیماری می‌گردد. در این بخش ابتدا علل و مکانیسم‌های کلی بیماری‌های افزایش حساسیت را مورد بحث قرار می‌دهیم و سپس به سراغ شرایط خاصی می‌رویم که در آنها پاسخ ایمنی مسؤول ایجاد بیماری می‌باشد.

علل واکنش‌های افزایش حساسیت

پاسخ‌های ایمنی پاتولوژیک ممکن است علیه آنتی‌ژن‌های مختلف جهت‌گیری شده و ناشی از اختلالات زمینه‌ای مختلف باشد.

- **خودایمنی[3]: واکنش علیه آنتی‌ژن‌های خودی.** به صورت طبیعی، سیستم ایمنی در برابر آنتی‌ژن‌های خود فرد واکنش نشان نمی‌دهد. این پدیده **تحمل خودی**[4] نامیده می‌شود و به این معنی است که بدن آنتی‌ژن‌های خود را "تحمل" می‌کند. گاهی اوقات، تحمل خودی شکست می‌خورد و باعث واکنش در برابر سلول‌ها و بافت‌های خود فرد می‌گردد. روی هم رفته، این واکنش‌ها **خودایمنی** نامیده می‌شوند و بیماری‌های ناشی از خودایمنی را **بیماری‌های خودایمن** می‌نامند. ما در ادامه فصل به مکانیسم‌های تحمل خودی و خودایمنی می‌پردازیم.
- **واکنش در برابر میکروب‌ها:** انواع مختلف واکنش در برابر آنتی‌ژن‌های میکروبی وجود دارد که باعث بیماری می‌شود. در بعضی موارد، واکنش شدید بوده یا آنتی‌ژن میکروبی به صورت غیرمعمولی پایدار است. پاسخ‌های لنفوسیت‌های T بر علیه این میکروب‌های پایدار مثل مایکوباکتریوم توبرکلوزیس ممکن است منجر به التهاب بسیار شدید و گاهاً تولید گرانولوم شود (فصل ۲). این علت آسیب بافت در بیماری توبرکلوزیس و بعضی از عفونت‌های دیگر است. اگر در برابر آنتی‌ژن‌ها، آنتی‌بادی تولید شود، این آنتی‌بادی‌ها به آنتی‌ژن‌های میکروبی متصل

1- memory cells
2- naive
3- Autoimmunity
4- Self-tolerance

شده و کمپلکس‌های ایمنی ایجاد می‌گردد که در بافت‌ها رسوب کرده و التهاب را آغاز می‌کنند. این مکانیسم زمینه‌ای عامل ایجاد گلومرولونفریت ناشی از استرپتوکوک می‌باشد (فصل ۱۲). به ندرت، آنتی‌بادی‌ها یا سلول‌های T که با یک میکروب واکنش می‌دهند، با بافت میزبان نیز واکنش متقاطع ایجاد می‌کنند. عقیده بر این است که چنین واکنش متقاطعی اساس بیماری روماتیسمی قلب را تشکیل می‌دهد (فصل ۹). کروناویروس SARS-CoV-2 می‌تواند یک واکنش التهابی سیستمیک را القا کند که علت مهم عوارض ناشی از بیماری کووید ۱۹ است.

- **واکنش در برابر آنتی‌ژن‌های محیطی.** در کشورهای مرفه، ۲۰ درصد یا بیشتر افراد به مواد محیطی شایع (مانند گرده گیاهان، پوسته حیوانات و گرد و غبار) به علاوهٔ برخی یون‌های فلزی و داروهای درمانی "آلرژی" دارند. این اشخاص به لحاظ ژنتیکی مستعد ایجاد پاسخ‌های ایمنی غیرطبیعی نسبت به آنتی‌ژن‌های غیرعفونی و معمولاً بی‌ضرر هستند که تمام افراد با آنها مواجه می‌شوند ولی تنها برخی نسبت به آنها واکنش نشان می‌دهند.

در تمام این شرایط، آسیب بافت به وسیله همان مکانیسم‌هایی ایجاد می‌شود که به صورت طبیعی باعث از بین‌رفتن پاتوژن‌های عفونی می‌گردند مثل آنتی‌بادی‌ها، لنفوسیت‌های T اجرایی و سایر سلول‌ها مانند ماکروفاژها و ائوزینوفیل‌ها. مشکل این بیماری‌ها این است که پاسخ به صورت نامتناسب شروع شده و ادامه می‌یابد. به علت سخت یا غیر ممکن‌بودن حذف تحریکات منجر به پاسخ ایمنی غیرطبیعی (مثل آنتی‌ژن‌های خودی، میکروب‌های پایدار یا آنتی‌ژن‌های محیطی) و این که سیستم ایمنی حلقه‌های فیدبک مثبت داخلی متعددی دارد (که به طور طبیعی ایمنی حفاظتی را تقویت می‌کنند)، بعد از شروع یک پاسخ ایمنی افزایش حساسیت، کنترل یا پایان‌دادن به آن دشوار خواهد بود. بنابراین، این بیماری‌های افزایش حساسیت، اغلب مزمن و تحلیل برنده بوده و بحث‌های زیادی در زمینه درمان آنها وجود دارد.

طبقه‌بندی واکنش‌های افزایش حساسیت

واکنش‌های افزایش حساسیت براساس مکانیسم ایمنی اصلی مسئول آسیب، به چهار نوع تقسیم می‌شوند، سه نوع آن شکل‌های مختلف آسیب با واسطه آنتی‌بادی هستند، در حالی که چهارمی با واسطهٔ سلول T است (جدول ۲-۵). منطق این تقسیم‌بندی این است که مکانیسم آسیب ایمنی اغلب پیش‌بینی‌کننده خوب تظاهرات بالینی و راهنمای درمان می‌باشد.

انواع اصلی واکنش‌های افزایش حساسیت عبارتند از:

- **افزایش حساسیت فوری (نوع I)** معمولاً «آلرژی» نامیده می‌شود. این آسیب، ناشی از سلول‌های Th2، آنتی‌بادی‌های IgE و ماست‌سل‌ها و لکوسیت‌های دیگر است. ماست‌سل‌ها واسطه‌هایی را آزاد می‌کنند که بر روی عروق خونی و عضله صاف عمل می‌کنند و همچنین سیتوکاین‌هایی را آزاد می‌کنند که سلول‌های التهابی را فرا می‌خوانند و فعال می‌کنند.
- **اختلالات با واسطه آنتی‌بادی (افزایش حساسیت نوع II)** ناشی از آنتی‌بادی‌های IgG و IgM مترشحه هستند که به آنتی‌ژن‌های سطح سلول یا داخل بافت متصل می‌شوند. آنتی‌بادی‌ها از طریق القای فاگوسیتوز یا لیز سلول‌ها باعث آسیب آنها می‌شوند و از طریق القای التهاب موجب آسیب بافتی می‌شوند. همچنین این آنتی‌بادی‌ها با فعالیت‌های سلولی تداخل می‌کنند و بدون آسیب سلول یا بافت، موجب بیماری می‌شوند.
- **اختلالات با واسطهٔ کمپلکس ایمنی (افزایش حساسیت نوع III)** آنتی‌بادی‌های IgG و IgM به آنتی‌ژن‌هایی متصل می‌شوند که معمولاً در جریان خون هستند و کمپلکس‌های آنتی‌ژن آنتی‌بادی را تشکیل می‌دهند که در بسترهای عروقی رسوب می‌کنند و موجب القای التهاب می‌شوند. لکوسیت‌هایی که فراخوانده می‌شوند (نوتروفیل‌ها و منوسیت‌ها) تخریب بافتی را از طریق آزادکردن آنزیم‌های لیزوزومی و تولید رادیکال‌های سمی آزاد موجب می‌شوند.
- **اختلالات افزایش حساسیت با واسطه سلول T (نوع IV)** عمدتاً توسط پاسخ‌های ایمنی ایجاد می‌شوند که در آنها زیرگروه‌های Th1 و Th17 لنفوسیت‌های T سیتوکاین‌هایی تولید می‌کنند که با ایجاد التهاب و فعال‌کردن نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها باعث آسیب بافت می‌گردند. همچنین CTLهای CD8+، ممکن است با از بین بردن مستقیم سلول‌های میزبان در ایجاد آسیب نقش داشته باشند.

جدول ۲-۵. مکانیسم‌های واکنش‌های افزایش حساسیت

نوع	مکانیسم‌های ایمنی	ضایعات آسیب‌شناختی	اختلالات نمادین
افزایش حساسیت فوری (نوع I)	تولید آنتی‌بادی IgE ← رهاسازی فوری آمین‌های وازواکتیو و سایر واسطه‌ها از ماست‌سل‌ها، سپس فراخوانی سلول‌های التهابی	اتساع عروقی، ادم، انقباض عضلات صاف، تولید موکوس، آسیب بافتی، التهاب	آنافیلاکسی، آلرژی‌ها، آسم برونشی (انواع آتوپیک)
افزایش حساسیت با واسطه آنتی‌بادی (نوع II)	تولید IgG و IgM ← اتصال به آنتی‌ژن روی بافت یا سلول هدف ← فاگوسیتوز یا لیز سلول هدف با واسطه کمپلمان فعال شده یا گیرنده‌های Fc، فراخوانی لکوسیت‌ها	فاگوسیتوز و لیز سلول‌ها؛ التهاب؛ در بعضی بیماری‌ها، اختلال عملکردی بدون آسیب سلول یا بافت	آنمی همولیتیک خودایمن، سندرم گودپاسچر
افزایش حساسیت با واسطه کمپلکس ایمنی (نوع III)	رسوب کمپلکس آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی ← فعال‌شدن کمپلمان ← فراخوانی لکوسیت‌ها به وسیلهٔ محصولات کمپلمان و گیرنده‌های Fc ← رهاسازی آنزیم‌ها و سایر مولکول‌های توکسیک	التهاب، واسکولیت نکروزان (نکروز فیبرینوئید)	لوپوس اریتماتوز سیستمیک، بعضی انواع گلومرولونفریت، بیماری سرم، واکنش آرتوس
افزایش حساسیت با واسطه سلول (نوع IV)	لنفوسیت‌های T فعال ← ۱) رهاشدن سایتوکاین‌ها، التهاب و فعال‌شدن ماکروفاژها، ۲) سیتوتوکسیسیتهٔ با واسطهٔ سلول T	ارتشاح سلولی دور عروق، ادم، تشکیل گرانولوم، تخریب سلول	درماتیت تماسی، مولتیپل اسکلروز، دیابت نوع I، توبرکلوز

Ig: ایمونوگلوبولین

افزایش حساسیت فوری (نوع I)

افزایش حساسیت فوری یک پاسخ بافتی است که به سرعت (معمولاً در عرض چند دقیقه) پس از فعل و انفعال آنتی‌ژن با آنتی‌بادی IgE متصل به سطح ماست‌سل‌ها اتفاق می‌افتد. با ورود یک آنتی‌ژن که به علت القاء آلرژی، آلرژن نیز نامیده می‌شود، واکنش شروع می‌گردد. بسیاری از آلرژن‌ها، مواد محیطی هستند که افراد خاصی مستعد ایجاد واکنش‌های آلرژیک علیه آنها می‌باشند. سلول‌های Th2 و واکنش‌های IgE مسئول تظاهرات بالینی و پاتولوژیک این واکنش هستند. افزایش حساسیت فوری ممکن است به صورت یک واکنش موضعی (مانند رینیت فصلی، تب یونجه) ظاهر شود که اندکی آزاردهنده است و یا شدید و ناتوان کننده (مانند آسم) یا حتی مرگبار (مانند آنافیلاکسی) باشد.

توالی وقایع در واکنش‌های افزایش حساسیت فوری

بیشتر واکنش‌های افزایش حساسیت توالی پاسخ‌های سلولی مشابهی دارند (شکل ۱۰-۵).

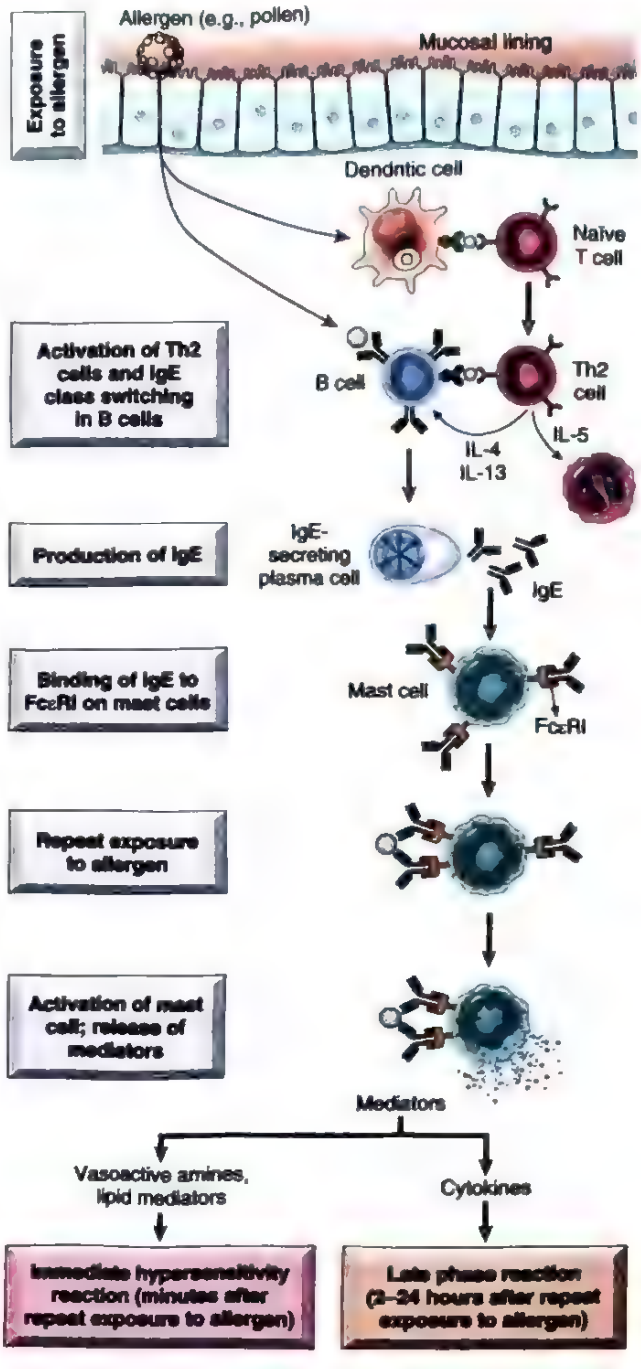
- فعال‌شدن سلول‌های *Th2* و تولید آنتی‌بادی *IgE*. تنها زیرگروهی از افراد که در معرض آنتی‌ژن‌های محیطی قرار می‌گیرند، پاسخ‌های قوی Th2 و IgE ایجاد می‌کنند. فاکتورهایی که مرتبط با این استعداد هستند، بعداً بحث خواهند شد. سلول‌های Th2 القاشده، سیتوکاین‌های مختلفی شامل IL-4 و IL-5 و IL-13 ترشح می‌کنند که برای تمام واکنش‌های افزایش حساسیت فوری لازم هستند. IL-4 و IL-13 سلول B اختصاصی آلرژن را جهت تغییر کلاس زنجیرهٔ سنگین به IgE و ترشح این ایزوتایپ ایمونوگلوبولین تحریک می‌نماید. IL-5 ائوزینوفیل‌های فرا خوانده شده به واکنش را فعال می‌کند و IL-13 روی سلول‌های اپی‌تلیال اثر کرده و باعث تحریک ترشح موکوس می‌گردد. سلول‌های Th2 اغلب در پاسخ به کموکاین‌های موضعی به محل واکنش آلرژیک فرا خوانده می‌شوند. از جمله این کموکاین‌ها می‌توان ائوتاکسین را نام برد که هم چنین باعث فراخوانی ائوزینوفیل‌ها به همان محل می‌شود.
- حساس‌شدن ماست‌سل‌ها به وسیله آنتی‌بادی *IgE*. ماست‌سل‌ها از پیش‌سازهای مغز استخوان مشتق شده و به طور وسیعی در بافت‌ها توزیع شده‌اند و عمدتاً در نزدیکی

عروق و اعصاب و مکان‌های زیر اپی‌تلیوم یافت می‌شوند. این سلول‌ها گیرنده‌ای با تمایل بالا برای قسمت Fc زنجیره سنگین ε ایمونوگلوبولین E بیان می‌کنند که *FcεRI* نامیده می‌شود. هر چند، غلظت IgE سرم بسیار پایین است (در محدودهٔ ۱۰-۰/۱ میکروگرم در هر میلی‌لیتر)، تمایل گیرنده FcεRI ماست‌سل آن قدر بالاست که همیشه به وسیله IgE اشغال شده است. این ماست‌سل‌های حامل آنتی‌بادی، در صورت اتصال آنتی‌ژن اختصاصی (آلرژن) به مولکول‌های آنتی‌بادی، حساس به واکنش می‌باشند. بازوفیل‌ها سلول‌های در گردش خون هستند که مشابه با ماست‌سل‌ها هستند، آنها هم FcεRI را بیان می‌کنند و می‌توانند به بافت‌ها فراخوانده شوند و ممکن است در واکنش‌های افزایش حساسیت فوری نقش داشته باشند.

- **فعال‌شدن ماست‌سل‌ها و آزادکردن واسطه‌ها.** وقتی فردی که به دنبال تماس با یک آلرژن به آن حساس شده است، دوباره با آن مواجهه می‌یابد، آلرژن به مولکول‌های IgE اختصاصی آنتی‌ژن روی سطح ماست‌سل‌ها، معمولاً در محل ورود یا در نزدیکی محل ورود آلرژن متصل می‌گردد. وقتی این مولکول‌های IgE با هم اتصال متقاطع می‌یابند، یک مجموعه‌ای از سیگنال‌های بیوشیمیایی از گیرنده همراه FcεR1 در ماست‌سل‌ها به راه می‌افتد که منجر به ترشح واسطه‌های مختلف از ماست‌سل‌ها می‌شود.

سه گروه از این واسطه‌ها در واکنش‌های افزایش حساسیت فوری مختلف نقش بسیار مهمی را بازی می‌کنند.

- **آمین‌های وازواکتیو** که از ذخایر گرانول‌ها آزاد می‌شوند. گرانول‌های ماست‌سل‌ها حاوی هیستامین هستند که چند ثانیه یا چند دقیقه بعد از فعال‌شدن از آن آزاد می‌گردد. هیستامین باعث اتساع عروقی، افزایش نفوذپذیری عروقی، انقباض عضلات صاف و افزایش ترشح موکوس می‌شود. واسطه‌های دیگری که به سرعت آزاد می‌شوند، عبارتند از پروتئازهای خنثی (مثل تریپتاز). تریپتاز باعث آسیب بافت و تولید کینین‌ها و شکستن اجزاء کمپلمان برای تولید فاکتورهای کموتاکتیک و التهابی دیگر (مانند C5a، فصل ۲) می‌شود. گرانول‌ها هم چنین حاوی پروتئوگلیکان‌های اسیدی (مثل هپارین و کندرویتین سولفات) می‌باشند که به نظر می‌رسد عملکرد اصلی آنها عمل به عنوان ماتریکس ذخیره‌ای برای آمین‌ها باشد.



شکل ۱۰-۵. ترتیب حوادث در افزایش حساسیت فوری (نوع ۱). واکنش‌های افزایش حساسیت فوری توسط ورود آلرژن آغاز می‌شوند که پاسخ‌های Th2 و تولید IgE را در افراد حساس از نظر ژنتیکی تحریک می‌کنند. IgE به گیرنده‌های Fc (FcεRI) بر روی ماست‌سل‌ها متصل می‌شود و مواجههٔ بعدی با آلرژن، ماست‌سل‌ها را فعال می‌کند و موجب ترشح واسطه‌هایی از آنها می‌شود که مسئول تظاهرات پاتولوژیک افزایش حساسیت فوری می‌باشند.

- واسطه‌های لیپیدی تازه سنتز شده. ماست‌سل‌ها با روشی مشابه سایر لکوسیت‌ها، پروستاگلندین‌ها و لکوترین‌ها را سنتز و ترشح می‌کنند (فصل ۲). این واسطه‌های لیپیدی اعمال متعدد و مهمی در واکنش‌های افزایش حساسیت فوری ایفا می‌کنند. پروستاگلندین D_2 (PGD_2) فراوان‌ترین واسطه تولید شده از مسیر سیکلواکسیژناز در ماست‌سل‌هاست که هم باعث برونکواسپاسم شدید و هم افزایش ترشح موکوس می‌گردد. لکوترین C_4 و D_4 (LTC_4, LTD_4) قوی‌ترین عوامل وازواکتیو و ایجادکنندهٔ اسپاسم هستند که شناخته شده‌اند. بر مبنای غلظت مولی، آنها چند هزار بار فعال‌تر از هیستامین در افزایش نفوذپذیری عروقی و ایجاد انقباض در عضلات صاف برونش می‌باشند. LTB_4 برای نوتروفیل‌ها، ائوزینوفیل‌ها و مونوسیت‌ها به شدت کموتاکتیک می‌باشد.
- سیتوکاین‌ها. فعال‌شدن ماست‌سل‌ها منجر به سنتز و ترشح سیتوکاین‌های مختلفی می‌گردند که برای واکنش فاز تأخیری مهم هستند. این‌ها عبارتند از TNF و کموکاین‌ها که لکوسیت‌ها را فرا خوانده و فعال می‌کنند (فصل ۲).

واکنش‌های افزایش حساسیت فوری برای ایجاد ناراحتی و بیماری انسان به وجود نیامده است. این پاسخ Th2 نقش حفاظتی مهمی را در غلبه بر عفونت‌های انگلی ایفا می‌کند که اساساً موجب تخریب ساختار کرم توسط گرانول‌های پروتئینی ائوزینوفیل می‌شود. ماست‌سل‌ها همچنین در دفاع علیه عفونت‌های باکتریایی و زهر حیوانات دخالت دارند.

ایجاد آلرژی‌ها

حساسیت به واکنش‌های افزایش حساسیت فوری از نظر ژنتیکی تعیین می‌شود. افزایش تمایل به ایجاد واکنش‌های افزایش حساسیت فوری، آتوپی نامیده می‌شود. افراد آتوپیک متمایل به داشتن سطح بالاتری از IgE سرم و تعداد بیشتری سلول‌های Th2 تولید کنندهٔ IL-4 در مقایسه با عموم مردم می‌باشند. سابقهٔ خانوادگی مثبت آلرژی در ۵۰٪ افراد آتوپیک یافت شده است. ژن‌هایی که در این حساسیت به آسم و دیگر اختلالات آتوپیک نشان داده شده‌اند، شامل ژن‌های کدکنندهٔ مولکول‌های HLA (که موجب پاسخ‌دهی ایمنی به آلرژن‌های خاص می‌شوند)، سیتوکین‌ها (که پاسخ‌های Th2 را کنترل می‌کنند)، جزئی از FcεRI و ADAM33 یک متالوپروتئیناز که در شکل‌گیری مجدد بافت در مجاری تنفسی نقش دارند، می‌باشند.

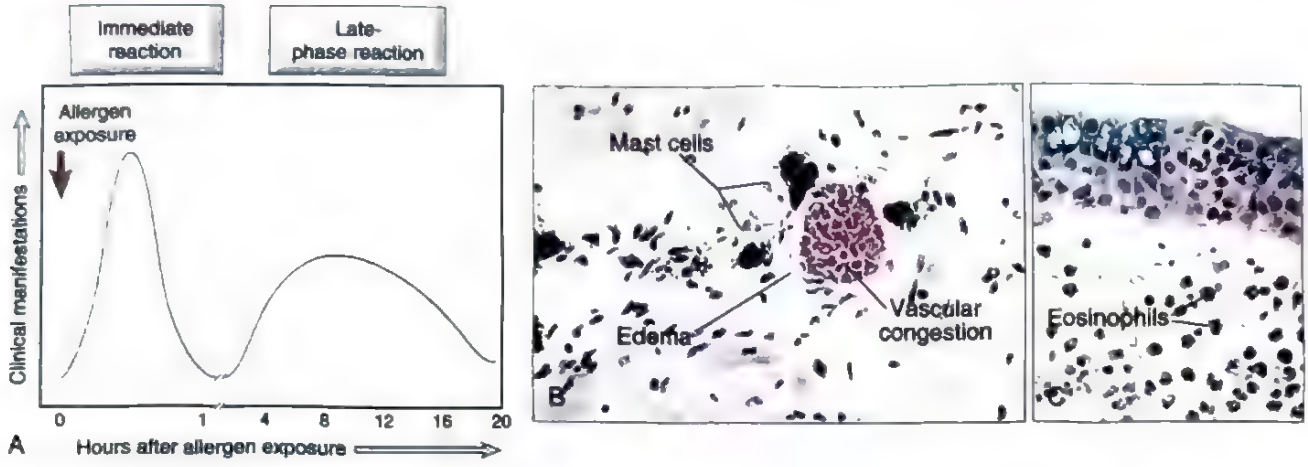
فاکتورهای محیطی نیز در ایجاد بیماری‌های آلرژیک مهم هستند. مواجهه با آلاینده‌های محیطی که در جوامع صنعتی بسیار شایع است، فاکتور مستعد کنندهٔ مهمی برای آلرژی است. قابل توجه است که سگ‌ها و گربه‌هایی که در محیط مشابهی مانند انسان‌ها زندگی می‌کنند می‌توانند مبتلا به آلرژی شوند، در حالی که شامپانزه‌های حیات وحش علی‌رغم قرابت ژنتیکی بسیار نزدیک‌تر به انسان مبتلا به آلرژی نمی‌شوند. این مشاهدهٔ ساده چنین مطرح می‌کند که فاکتورهای محیطی بیشتر از ژنتیک در ایجاد آلرژی مهم هستند. عفونت‌های ویروسی مجاری تنفسی القا کننده‌های مهم آسم برونشی می‌باشند که یک بیماری آلرژیک است که ریه‌ها را متأثر می‌کند (فصل ۱۱). عفونت‌های باکتریایی پوست قویاً در ارتباط با درماتیت آتوپیک می‌باشند.

تخمین زده شده است که ۲۰ تا ۳۰٪ واکنش‌های افزایش حساسیت فوری توسط محرک‌های غیرآنتی‌ژنی مانند سرما و گرمای بیش از حد و ورزش ایجاد شده‌اند و با دخالت سلول‌های Th2 یا IgE نمی‌باشند. این باور وجود دارد که در این موارد که آلرژی بدون آتوپی وجود دارد، ماست‌سل‌ها به طور غیرطبیعی به فعال‌شدن توسط محرک‌های غیرایمنی مختلف حساس می‌شوند.

بروز بسیاری از بیماری‌های آلرژیک در کشورهای توسعه یافته در حال افزایش است و به نظر می‌رسد که مربوط به کاهش عفونت در طول ابتدای زندگی می‌باشد. این مشاهدات منجر به نظریه‌ای شده است که فرضیه بهداشت نامیده می‌شود و براساس آن مواجهه در ابتدای کودکی و حتی پیش از تولد با آنتی‌ژن‌های میکروبی، سیستم ایمنی را به گونه‌ای که پاسخ‌های پاتولوژیک بعدی علیه آلرژن‌های محیطی معمول را مهار کند آموزش می‌دهد. بنابراین مواجهه بسیار اندک با آنتی‌ژن‌های بالقوه و شاید میکروب‌ها در کودکی ممکن است افراد را در سنین بالاتر مستعد به آلرژی کند. این عقیده، حمایت مطالعات بالینی که نشان می‌دهند مواجهه نوزادان و کودکان با بادام زمینی، بروز آلرژی به بادام زمینی را در سنین بالاتر کاهش می‌دهد، را به دست آورده است.

تظاهرات بالینی و آسیب‌شناختی بیماری‌های آلرژیک

واکنش القا شده توسط IgE اغلب دارای ۲ فاز به خوبی تعریف



شکل ۱۱-۵. مراحل واکنش‌های افزایش حساسیت فوری. (A) کینتیک واکنش‌های فوری و فاز تأخیری. پاسخ فوری عروق و عضلات صاف به آلرژن در عرض چند دقیقه پس از مواجهه ایجاد می‌شود (مواجهۀ آلرژن در افرادی که قبلاً حساس شده بودند) و پاسخ فاز تأخیری ۲ الی ۲۴ ساعت بعد ایجاد می‌شود. پاسخ فوری (B) توسط اتساع عروقی، احتقان و ادم مشخص می‌شود و پاسخ فاز تأخیری (C) با یک ارتشاح التهابی غنی از ائوزینوفیل، نوتروفیل و سلول‌های T مشخص می‌شود.

شده است (شکل ۱۱-۵):

- **پاسخ فوری** که معمولاً در عرض ۵ تا ۳۰ دقیقه پس از مواجهه با یک آلرژن ظاهر می‌شود و در عرض ۶۰ دقیقه فروکش می‌کند. توسط محتویات گرانول ماست‌سل و واسطه‌های لیپیدی تحریک می‌شود و با اتساع عروقی، نشت عروقی و اسپاسم عضله صاف مشخص می‌شود.
- **یک واکنش فاز تأخیری ثانویه** که عمدتاً توسط سیتوکاین‌ها تحریک می‌شود که معمولاً در ۲ تا ۸ ساعت بعدی آغاز می‌شود، ممکن است برای چند روز تداوم یابد و با التهاب به علاوۀ تخریب بافتی مانند تخریب سلول اپی‌تلیال مخاطی مشخص می‌شود. سلول‌های التهابی غالب در واکنش فاز تأخیری نوتروفیل‌ها، ائوزینوفیل‌ها و لنفوسیت‌ها به ویژه سلول‌های Th2 هستند. نوتروفیل‌ها توسط کموکاین‌های مختلفی فراخوانده می‌شوند؛ نقش آنها در التهاب در فصل ۲ بحث شده است. ائوزینوفیل‌ها که توسط ائوتاکسین و دیگر کموکاین‌های آزاد شده از اپی‌تلیوم فراخوانده می‌شوند پروتئین‌های گرانولی تولید می‌کنند که برای سلول‌های اپی‌تلیال سمی است و همچنین لکوترین‌ها و فاکتورهای دیگری را نیز تولید می‌کنند که موجب پیشرفت التهاب می‌شود. سلول Th2 سیتوکاین‌هایی را تولید می‌کنند که دارای اعمال متعدد است، همان‌طور که پیشتر توضیح داده شد. این لکوسیت‌های فراخوانده شده می‌توانند پاسخ‌های التهابی آسیب‌رسان را تقویت کرده و حتی در غیاب مواجهه مداوم با آلرژن حفظ کنند. از آنجایی که التهاب یک جزء اصلی بسیاری از بیماری‌های آلرژیک است، به ویژه آسم و درماتیت آتوپیک، درمان شامل داروهای ضد التهاب مانند کورتیکواستروئیدهاست.

جدول ۳-۵. بیماری‌های ناشی از افزایش حساسیت فوری

سندرم بالینی	تظاهرات بالینی و پاتولوژیک
آنافیلاکسی (ناشی از داروها، نیش زنبور، غذا)	افت فشارخون (شوک) ناشی از اتساع عروقی؛ انسداد مجاری هوایی ناشی از ادم حنجره
آسم برونشی	انسداد مجاری هوایی ناشی از افزایش فعالیت عضله صاف برونش؛ التهاب و آسیب بافتی ناشی از پاسخ فاز تأخیری
رینیت آلرژیک سینوزیت (تب یونجه)	افزایش ترشح موکوس؛ التهاب سینوس‌ها و مجاری هوایی فوقانی
آلرژی‌های غذایی	افزایش حرکات پریستالتیک ناشی از انقباض عضلات روده، که منجر به استفراغ و اسهال می‌شود

یک واکنش افزایش حساسیت فوری، ممکن است به صورت اختلال سیستمیک یا یک واکنش موضعی رخ دهد (جدول ۳-۵). اغلب نحوهٔ تماس با آنتی‌ژن، ماهیت واکنش را تعیین می‌کند. مواجهه با آنتی‌ژن‌های پروتئینی (مثل سم زنبور) یا داروها (مثل پنی‌سیلین) که وارد گردش خون می‌شوند، ممکن است منجر به آنافیلاکسی سیستمیک گردد. در طی چند دقیقه پس از تماس در یک میزبان حساس شده، خارش، کهیر و اریتم پوستی ظاهر شده، به فاصله کوتاه اختلال تنفسی شدید ناشی از انقباض برونش روی می‌دهد که در اثر افزایش ترشح موکوس، تشدید می‌گردد. ادم حنجره از طریق انسداد راه تنفسی فوقانی می‌تواند وضعیت را بدتر کند. علاوه بر آن، عضلات سرتاسر دستگاه گوارش ممکن است گرفتار گردیده، منجر به استفراغ، کرامپ شکمی، و اسهال شود. در صورت عدم مداخلهٔ فوری، اتساع عروقی سیستمیک منجر به افت فشارخون (شوک آنافیلاکتیک) شده و بیمار ممکن است در عرض چند دقیقه به سمت افت شدید جریان خون و مرگ پیش رود.

واکنش‌های موضعی به طور کلی زمانی اتفاق می‌افتد که آنتی‌ژن به یک محل خاص مانند پوست (به دنبال تماس)، دستگاه گوارش (به دنبال بلع)، یا ریه (به دنبال استنشاق) محدود باشد. درماتیت آتوپیک (اگزما)، آلرژی غذایی و تب یونجه (رینیت آلرژیک)، و برخی انواع آسم، نمونه‌هایی از واکنش‌های آلرژیک موضعی هستند. با این وجود، خوردن یا استنشاق آلرژن‌ها در صورتی که به داخل جریان خون جذب شوند می‌توانند آغازگر واکنش‌های سیستمیک نیز باشند. مانند شرایطی که در موارد حساسیت به بادام زمینی اتفاق می‌افتد. در بعضی مواقع شیرخوار دچار درماتیت آتوپیک می‌شود و در سال‌های بعدی زندگی مبتلا به رینیت آلرژیک و آسم می‌شود. این سه اختلال تحت گروه تریاد آتوپیک شناخته می‌شوند و ترتیب وقوع آنها مارش (رژه) آتوپیک نامیده می‌شود.

درمان برای آلرژی بر پایه کورتیکواستروئیدها (تا التهاب را کاهش دهند) و داروهایی که با اثر واسطه‌ها مقابله کنند (مانند آنتی‌هیستامین‌ها، آنتاگونیست‌های لکوترین، اتساع دهنده عروقی جهت آسم و اپی‌نفرین برای اصلاح افت فشارخون در آنافیلاکسی) استوار است. آنتی‌بادی‌هایی که سیتوکین‌های مرتبط با Th2 یا گیرنده‌های آن را مسدود می‌کنند، و یا IgE را خنثی می‌کنند در حال حاضر برای درمان آسم، درماتیت آتوپیک و آلرژی به بادام زمینی کاربرد دارند.

بیماری‌های با واسطه آنتی‌بادی (افزایش حساسیت نوع II)

اختلالات افزایش حساسیت با واسطه آنتی‌بادی (نوع II) توسط آنتی بادی‌هایی ایجاد می‌شوند که بر ضد آنتی‌ژن‌های هدف بر روی سطح سلول‌ها یا سایر اجزای بافتی تولید می‌گردند. آنتی‌ژن‌ها ممکن است مولکول‌های طبیعی درون‌زاد از غشاهای سلولی یا ماتریکس خارج سلولی باشند یا ممکن است آنتی‌ژن‌های برون‌زاد جذب شده (مانند متابولیت‌های دارویی) باشند. این واکنش‌ها علت چندین بیماری مختلف هستند (جدول ۴-۵).

مکانیسم‌های بیماری‌های با واسطه آنتی‌بادی

در افزایش حساسیت نوع II، آنتی‌بادی‌ها از طریق هدف فاگوسیتوز قراردادن سلول‌ها، فعال‌کردن سیستم کمپلمان یا تداخل در اعمال طبیعی سلول باعث بیماری می‌شوند (شکل ۱۲-۵). آنتی‌بادی‌های مسؤول این اعمال، آنتی‌بادی‌های با تمایل بالا از نوع IgG و IgM با قابلیت فعال‌سازی کمپلمان و در مورد IgG با قابلیت اتصال به گیرنده Fc فاگوسیت‌ها می‌باشند.

- اپسونیزاسیون و فاگوسیتوز. وقتی سلول‌های در حال گردش مثل اریتروسیت‌ها یا پلاکت‌ها توسط اتوآنتی‌بادی‌ها همراه با پروتئین‌های کمپلمان یا بدون آنها پوشیده شوند (اپسونیزه گردند)، این سلول‌ها مورد هدف فاگوسیتوز توسط نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها قرار می‌گیرند (شکل ۱۲A-۵). این فاگوسیت‌ها گیرنده‌هایی برای انتهای Fc آنتی‌بادی IgG و نیز محصولات تجزیه پروتئین C3 کمپلمان بیان می‌کنند و از این گیرنده‌ها برای اتصال و بلعیدن ذرات اپسونیزه شده استفاده می‌کنند. این سلول‌های خونی اپسونیزه شده معمولاً توسط ماکروفاژها در طحال حذف می‌شوند و به همین دلیل است که اسپلنکتومی در برخی از بیماری‌های با واسطه آنتی‌بادی مفید می‌باشد.

تخریب سلول با واسطه آنتی‌بادی و فاگوسیتوز در وضعیت‌های بالینی زیر رخ می‌دهند: ۱) واکنش‌های انتقال خون که در آنها سلول‌های یک فرد دهندهٔ ناسازگار با آنتی‌بادی‌های از پیش ساخته شده در بدن میزبان واکنش نشان می‌دهند (فصل ۱۰)؛ ۲) بیماری کم‌خونی همولیتیک جنین و نوزاد (اریتروبلاستوزیس فتالیس) که در آن آنتی‌بادی‌های از نوع IgG ضد گلبول‌های قرمز از منشأ مادر

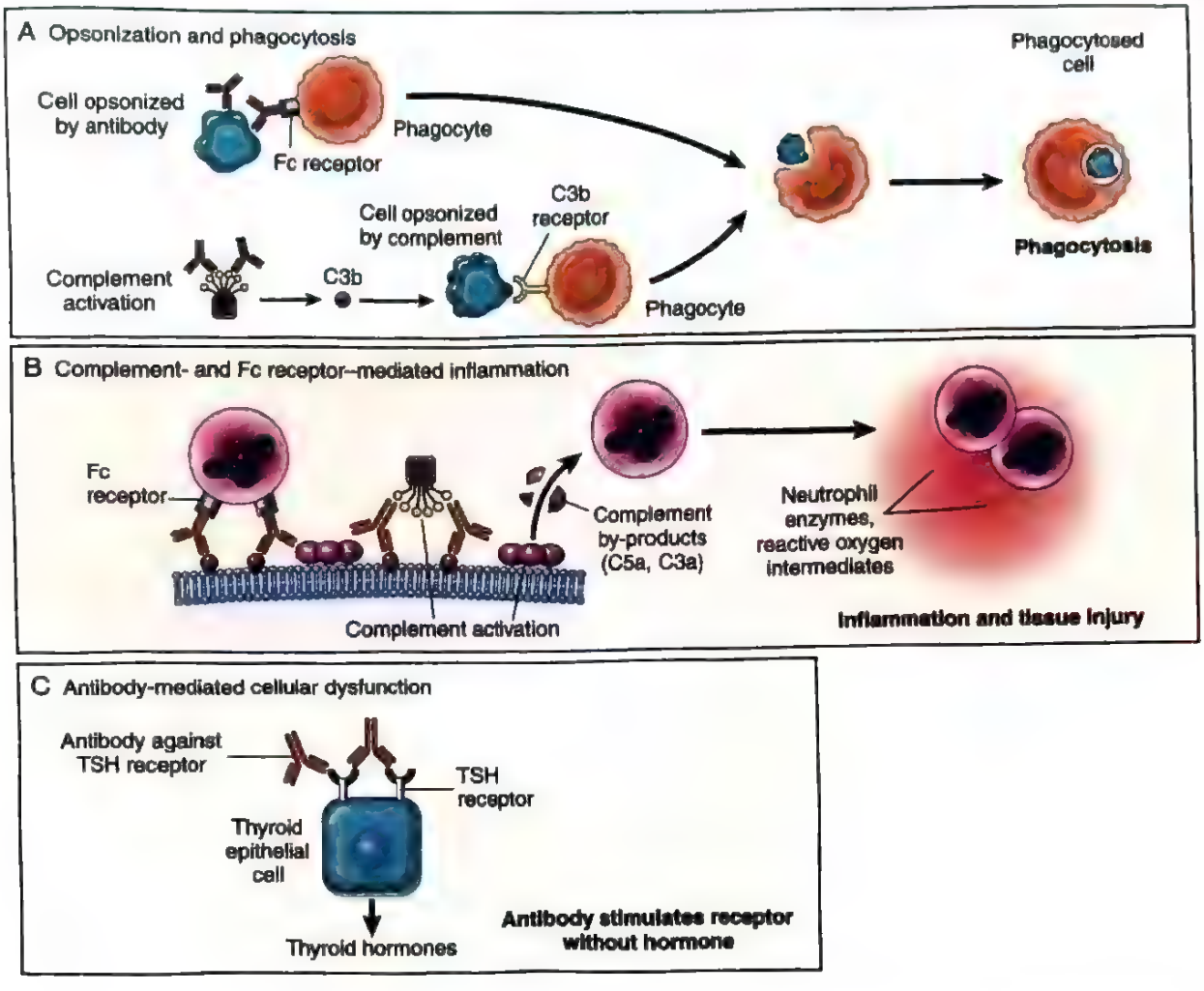
جدول ۴-۵. مثال‌هایی بیماری‌های با واسطه آنتی‌بادی (افزایش حساسیت نوع II)

بیماری	آنتی‌ژن هدف	مکانیسم‌های بیماری	تظاهرات بالینی و آسیب‌شناسی
آنمی همولیتیک خودایمن	پروتئین‌های غشای سلول گلبول قرمز	اپسونیزه و فاگوسیتوز گلبول‌های قرمز	همولیز، آنمی
پورپورای ترومبوسیتوپنیک خودایمن	پروتئین‌های غشای پلاکت (اینتگرین GpIIb:IIIa)	اپسونیزه و فاگوسیتوز پلاکت‌ها	خونریزی
پمفیگوس ولگاریس	پروتئین‌های اتصالات بین سلولی در سلول‌های اپیدرم (دسموگلین‌ها)	فعال‌شدن پروتئازها با واسطهٔ آنتی‌بادی، اختلال اتصالات بین‌سلولی	وزیکول‌های پوستی (تاول)
واسکولیت ناشی از ANCA	پروتئین‌های گرانولی نوتروفیل، احتمالاً آزاد شده از نوتروفیل‌های فعال	دگرانولاسیون نوتروفیل و التهاب	واسکولیت
سندرم گودپاسچر	پروتئین در غشاهای پایه گلومرول‌های کلیوی و آلوئول‌های ریوی	التهاب با واسطهٔ کمپلمان و گیرنده Fc	نفریت، خونریزی ریوی
تب روماتیسمی حاد	آنتی‌ژن دیواره سلولی استرپتوکوکی؛ واکنش‌های متقاطع آنتی‌بادی با آنتی‌ژن میوکارد	التهاب، فعال‌شدن ماکروفاژ	میوکاردیت، آرتریت
میاستنی‌گراویس	گیرنده استیل‌کولین	آنتی‌بادی اتصال استیل‌کولین را مهار می‌کند، آسیب با واسطه کمپلمان	ضعف عضلانی، فلج
بیماری گریوز (هیپرتیروئیدیسم)	گیرنده TSH	تحریک گیرنده‌های TSH با واسطه آنتی‌بادی	هیپرتیروئیدیسم
آنمی بدخیم	فاکتور داخلی سلول‌های جداری معدی (پاریتال)	خنثی‌سازی فاکتور داخلی، کاهش جذب ویتامین B_{12}	خونسازی غیرطبیعی، آنمی

ANCA، آنتی‌بادی‌های سیتوپلاسمی ضد نوتروفیل؛ TSH، هورمون محرک تیروئید

از جفت گذشته و موجب تخریب گلبول‌های قرمز جنین می‌شود (فصل ۴)؛ ۳) آنمی همولیتیک خودایمنی، نوتروپنی و ترومبوسیتوپنی که در آن برخی افراد آنتی‌بادی‌هایی را علیه سلول‌های خونی خود تولید می‌کنند (فصل ۱۰) و ۴) واکنش‌های دارویی خاص که در آن یک دارو به پروتئین‌های غشای پلاسمایی گلبول قرمز می‌چسبد و آنتی‌بادی‌هایی را علیه کمپلکس دارو- پروتئین تولید می‌کند.

- **التهاب.** آنتی‌بادی‌های متصل به آنتی‌ژن‌های سلولی یا بافتی، سیستم کمپلمان را از طریق مسیر کلاسیک فعال می‌کنند (شکل ۱۲B-۵ را ببینید). محصولات ناشی از فعال‌شدن کمپلمان چندین عمل مختلف انجام می‌دهند (فصل ۲) که یکی از این اعمال فراخوانی نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها است که التهاب را در بافت‌ها شروع می‌کند. هم چنین لکوسیت‌ها ممکن است توسط درگیری گیرنده‌های Fc که آنتی‌بادی‌های متصل شده را شناسایی می‌کنند، فعال شوند. التهاب با واسطهٔ آنتی‌بادی، مسئول آسیب بافتی در برخی اشکال گلومرولونفریت، وازنش عروقی در پیوندهای اعضا و دیگر اختلالات است.
- **اختلال عملکرد سلولی وابسته به آنتی‌بادی.** در بعضی موارد، آنتی‌بادی‌هایی علیه یک پروتئین اصلی میزبان بدون آسیب مستقیم سلولی یا التهاب، باعث اختلال یا بی‌نظمی



شکل ۱۲-۵. مکانیسم‌های آسیب با واسطه آنتی‌بادی. (A) اپسونیزه شدن سلول‌ها توسط آنتی‌بادی‌ها و اجزای کمپلمان و بلع توسط فاگوسیت‌ها. (B) التهاب ناشی از آنتی‌بادی متصل به گیرنده‌های Fc لکوسیت‌ها و همچنین محصولات تجزیه کمپلمانی. (C) آنتی‌بادی‌های ضد گیرنده فعالیت طبیعی گیرنده‌ها را تخریب می‌کنند. در این مثال آنتی‌بادی‌هایی علیه گیرنده هورمون محرک تیروئید (TSH)، سلول‌های تیروئید را در بیماری گریوز فعال می‌کنند.

عملکردهای مهم سلول می‌شود. در کم‌خونی بدخیم (پرنیشیوز)، آنتی‌بادی علیه فاکتور داخلی که برای جذب ویتامین B_{12} در معده مورد نیاز است، منجر به کمبود این ویتامین و هماتوپوئز غیرطبیعی می‌گردد. آسیب وابسته به آنتی‌بادی در سلول‌های اپی‌تلیال معده هم ممکن است اتفاق بیفتد. پیش‌تر، تصور می‌شد که در بیماری میاستنی‌گراو، آنتی‌بادی اختصاصی علیه گیرنده استیل‌کولین در صفحه انتهایی حرکتی عضلات اسکلتی، باعث مهار انتقال عصبی- عضلانی و ضعف عضلات اسکلتی در غیاب آسیب سلولی می‌گردد. هر چند، اخیراً مطالعات بالینی نشان داده‌اند که این بیماران از درمان‌های مهارکننده کمپلمان سود می‌برند که می‌تواند بیانگر نقش آنتی‌بادی و آسیب با واسطه کمپلمان به صفحه انتهایی حرکتی عضلات اسکلتی در پاتوژنز این بیماری باشد. آنتی‌بادی‌ها، همچنین می‌توانند پاسخ‌های سلولی را بیش از حد تحریک کنند. به طور مثال در بیماری گریوز، آنتی‌بادی‌های ضد گیرندهٔ هورمون محرک تیروئید، سلول‌های اپی‌تلیال تیروئید را تحریک به ترشح هورمون‌های تیروئیدی کرده و منجر به هیپرتیروئیدیسم می‌گردند (شکل ۱۲C-۵ را ببینید).

بیماری‌های با واسطه کمپلکس ایمنی (افزایش حساسیت نوع III)

کمپلکس‌های آنتی‌ژن - آنتی‌بادی (ایمنی) که در گردش خون ایجاد شده‌اند، در عروق خونی رسوب کرده و منجر به

جدول ۵-۵. مثال‌هایی از بیماری‌های با واسطه کمپلکس ایمنی (افزایش حساسیت نوع III)

بیماری	آنتی‌ژن مربوطه	تظاهرات بالینی و آسیب‌شناختی
لوپوس اریتماتوز سیستمیک	آنتی‌ژن‌های هسته‌ای (در گردش خون یا "کاشته شده" در کلیه)	نفریت، ضایعات پوستی، آرتریت و غیره
گلومرولونفریت پس از عفونت استرپتوکوکی	آنتی‌ژن(های) دیواره سلولی استرپتوکوک، ممکن است در غشای پایه گلومرولی "کاشته شده" باشد	نفریت
پلی‌آرتریت ندوزا	آنتی‌ژن‌های ویروس هپاتیت B در برخی موارد	واسکولیت سیستمیک
آرتریت واکنشی	آنتی‌ژن‌های باکتریایی (مانند یرسینیا)	آرتریت حاد
بیماری سرم	پروتئین‌های مختلف (پروتئین سرم خارجی مانند گلوبولین ضد تیموسیت اسبی)	آرتریت، واسکولیت، نفریت
واکنش آرتوس (تجربی)	پروتئین‌های خارجی مختلف	واسکولیت جلدی

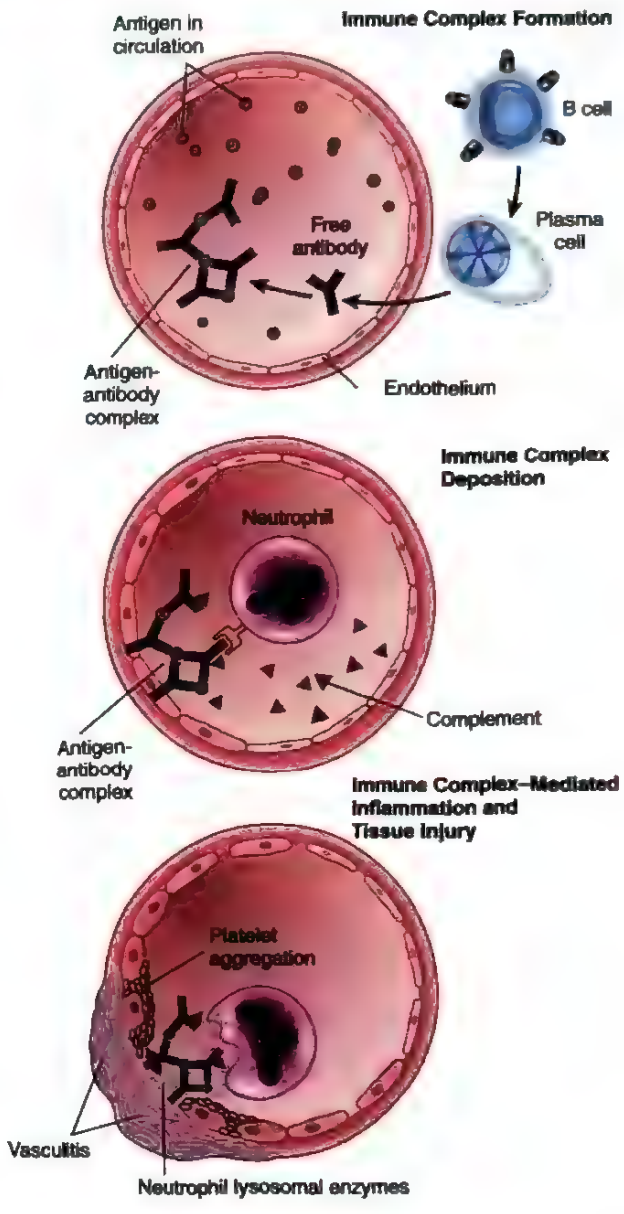
فعالیت کمپلمان و التهاب حاد می‌گردند. در برخی موارد، این کمپلکس‌ها ممکن است در محل‌هایی که از قبل آنتی‌ژن "کاشته" شده است، تشکیل گردند (که کمپلکس‌های ایمنی درجا نامیده می‌شوند). آنتی‌ژن موجود در این کمپلکس‌ها ممکن است آنتی‌ژن برون‌زاد مثل یک پروتئین خارجی که تزریق شده یا توسط یک میکروب عفونی تولید می‌شود باشد و یا یک آنتی‌ژن درون‌زاد باشد، مثل افرادی که علیه آنتی‌ژن‌های خودی آنتی‌بادی تولید می‌کنند (خودایمنی) (جدول ۵-۵). بیماری‌های با واسطه کمپلکس ایمنی ممکن است سیستمیک باشند، چرا که کمپلکس‌ها می‌توانند در عروق خونی در هر کجای بدن رسوب کنند؛ اما اغلب ترجیحاً کلیه (گلومرولونفریت)، مفاصل (آرتریت) و عروق خونی کوچک (واسکولیت) را درگیر می‌کنند که تمام اینها، مناطق شایع رسوب کمپلکس ایمنی هستند.

پاتوژنز. پاتوژنز بیماری کمپلکس ایمنی به سه مرحله تقسیم می‌شود (شکل ۱۳-۵).

تشکیل کمپلکس‌های ایمنی. آنتی‌ژن پروتئینی پاسخ ایمنی را تحریک می‌کند که منجر به تشکیل آنتی‌بادی معمولاً حدود ۱ هفته پس از تزریق آنتی‌ژن می‌گردد. این آنتی‌بادی‌ها به جریان خون ترشح می‌شوند که در آنجا با آنتی‌ژن حاضر در جریان خون واکنش می‌دهند و کمپلکس‌های آنتی‌ژن-آنتی‌بادی را تشکیل می‌دهند.

رسوب کمپلکس‌های ایمنی. در مرحله بعدی، کمپلکس‌های آنتی‌ژن آنتی‌بادی در جریان خون، در بافت‌های مختلف رسوب می‌کند. فاکتورهای تعیین کنندهٔ اینکه تشکیل کمپلکس ایمنی منجر به رسوب بافتی و بیماری می‌شود به طور کامل درک نشده است، اما عوامل تأثیرگذار اصلی به نظر می‌رسد که مشخصات کمپلکس‌ها و تغییرات ساختار عروقی باشند. به طور کلی، پاتوژنیک‌ترین کمپلکس‌های ایمنی، آنهایی هستند که در میزان و اندازه‌ای تشکیل می‌شوند که نمی‌توانند به صورت مؤثر توسط فاگوسیت‌های موجود در کبد و طحال پاکسازی شوند. ارگان‌هایی که در آنها خون در فشار بالا فیلتر می‌شود تا نوع دیگری از مایع را تشکیل دهد مثل ادرار و مایع سینوویال، محل‌هایی هستند که کمپلکس ایمنی تغلیظ می‌شود و در آنها رسوب می‌کند. بنابراین، بیماری کمپلکس ایمنی غالباً در گلومرول‌ها و مفاصل رخ می‌دهد. اندوتلیوم در این قبیل بافت‌ها اغلب منفذدار است که عبور کمپلکس‌های ایمنی بین سلول‌های اندوتلیال را تسهیل می‌کند.

التهاب و آسیب بافتی. هنگامی که کمپلکس‌های ایمنی در بافت‌ها رسوب می‌کنند، یک واکنش التهابی حاد را از طریق فعال‌شدن کمپلمان و درگیری گیرنده‌های Fc لکوسیت‌ها آغاز می‌کنند. معمولاً، این آنتی‌بادی‌ها IgG یا IgM هستند که هر دو کمپلمان را از مسیرکلاسیک فعال می‌کنند. رسوب پروتئین‌های کمپلمان در محل آسیب قابل شناسایی است. مصرف کمپلمان در طول فاز فعال بیماری سطوح سرمی C3 را کاهش می‌دهد که می‌تواند به عنوان یک نشانگر برای فعالیت بیماری استفاده شود. به طور مثال در بیماری لوپوس اریتماتوز سیستمیک (SLE)، در طول این مرحله (تقریباً ۱۰ روز پس از تجویز آنتی‌ژن)، تظاهرات



شکل ۱۳-۵. بیماری کمپلکس ایمنی. ترتیب مراحل در بیماری‌های با واسطهٔ کمپلکس ایمنی سیستمیک (افزایش حساسیت نوع III).

بالینی مانند تب، کهیر، درد مفصل (آرترالژیا)، بزرگی گره‌های لنفی و پروتئینوری ظاهر می‌شوند. کمپلکس‌های ایمنی در هر جایی که رسوب کنند، تخریب بافت مشابه است. ضایعهٔ التهابی حاصل، اگر در عروق خونی رخ دهد واسکولیت نامیده می‌شود و اگر که در گلومرول‌های کلیوی باشد گلومرولونفریت نام دارد و اگر که در مفاصل رخ دهد آرتریت نامیده می‌شود و غیره.

ریخت‌شناسی

نمای ریخت‌شناسی اصلی آسیب کمپلکس ایمنی به طور عمده شامل واسکولیت حاد توأم با نکروز فیبرینوئید دیوارهٔ عروقی و ارتشاح شدید نوتروفیلی می‌باشد (فصل ۲). هنگامی که این کمپلکس‌ها در گلومرول‌های کلیه رسوب می‌کنند، ایجاد گلومرولونفریت می‌کنند و در میکروسکوپ ایمونوفلورسنت به صورت رسوبات گرانولار ایمونوگلوبولین و کمپلمان قابل مشاهده‌اند و در میکروسکوپ الکترونی نیز به صورت رسوبات متراکم الکترون در طول غشای پایه گلومرولی می‌باشند (فصل ۱۲).

بیماری کمپلکس ایمنی سیستمیک

بیشتر اطلاعاتی که ما در زمینه بیماری کمپلکس ایمنی سیستمیک داریم، در نتیجهٔ مطالعات در مورد بیماری سرم حاد به دست آمده است. این بیماری اولین بار در انسان زمانی توصیف شد که مقدار فراوانی از سرم بیگانه تجویز می‌شود (مانند افرادی که سرم اسبی حاوی آنتی‌بادی ضد دیفتری برای محافظت در برابر دیفتری دریافت می‌کردند). امروزه، این بیماری نادر است و معمولاً در افرادی مشاهده می‌شود که آنتی‌بادی‌های افراد یا گونه‌های دیگر را دریافت می‌کنند، مانند گلوبولین ضد تیموسیت اسبی یا خرگوشی که برای کاهش سلول‌های T در افراد گیرندهٔ پیوند اعضا تجویز می‌شوند.

بیماری سرم حاد که در نتیجهٔ تزریق یک نوع آنتی‌ژن با دوز بالا ایجاد شده باشد با سه ویژگی تب، بثورات و آرتریت شناخته می‌شود. این ضایعات بعد پاکسازی کمپلکس‌ها توسط فاگوسیت‌ها بهبود می‌یابند. نوعی از بیماری سرم مزمن، در نتیجهٔ تکرار و یا تماس طولانی مدت با آنتی‌ژن اتفاق می‌افتد. این حالت می‌تواند در بیماری‌های مختلفی مثل لوپوس اریتماتوز سیستمیک (SLE)، که همراه با پاسخ دائمی آنتی‌بادی به آنتی‌ژن‌های خودی است، نیز دیده شود. در بسیاری از بیماری‌ها، تغییرات ریخت‌شناسی و سایر یافته‌ها دلالت بر رسوب کمپلکس ایمنی دارد ولی آنتی‌ژن‌های محرک شناخته نشده‌اند. چندین نوع از بیماری‌های واسکولیت مثل پلی‌آرتریت ندوزا در این گروه قرار می‌گیرند.

بیماری کمپلکس ایمنی موضعی (واکنش آرتوس)

واکنش آرتوس[1] الگویی از بیماری کمپلکس ایمنی موضعی می‌باشد که در آن ناحیه‌ای از نکروز بافتی در اثر واسکولیت

1- Arthus reaction

جدول ۶-۵. مثال‌هایی از بیماری‌های با واسطهٔ سلول T (افزایش حساسیت نوع IV)

بیماری	ویژگی سلول‌های T پاتوژنیک	مکانیسم‌های اساسی آسیب بافتی	تظاهرات بالینی و آسیب‌شناسی
آرتریت روماتوئید	کلاژن؟ پروتئین‌های خودی سیترولینه؟	التهاب با واسطهٔ سیتوکین‌ها Th17 (و Th1؟)؛ نقش آنتی‌بادی‌ها و کمپلکس‌های ایمنی؟	آرتریت مزمن با التهاب، تخریب غضروف مفصلی
مالتیپل اسکلروزیس	آنتی‌ژن‌های پروتئینی در میلین (پروتئین بازی میلین)	التهاب با واسطهٔ سیتوکین‌های Th1 و Th17، تخریب میلین توسط ماکروفاژهای فعال	دمیلنیاسیون در CNS با التهاب اطراف عروقی؛ فلج
دیابت نوع I	آنتی‌ژن‌های سلول‌های β جزایر لانگرهانس پانکراسی (انسولین، گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز و غیره)	التهاب با واسطهٔ سلول T، تخریب سلول‌های جزایر لانگرهانس توسط CTLs	انسولیت (التهاب مزمن در جزایر لانگرهانس)، تخریب سلول‌های β دیابت
بیماری التهابی روده	باکتری‌های روده‌ای؛ آنتی‌ژن‌های خودی؟	التهاب با واسطهٔ سیتوکین‌های Th1 و Th17	التهاب مزمن روده‌ای، انسداد
پسوریازیس	ناشناخته	التهاب با واسطهٔ سیتوکین‌های Th17 عمدتاً	پلاک در پوست
حساسیت تماسی	مواد شیمیایی محیطی مختلف (مانند اورشیول حاصل از سم پیچک و بلوط سمی، داروهای درمانی)	التهاب با واسطهٔ سیتوکین‌های Th1 (و Th17؟)	نکروز اپیدرم، التهاب درم که موجب راش و تاول‌های پوستی می‌شود

مثال‌هایی از بیماری‌های التهابی با واسطه سلول T فهرست شده‌اند. در بسیاری موارد، ویژگی سلول‌های T و مکانیسم‌های آسیب بافتی براساس شباهت با مدل‌های حیوانی تجربی به دست آمده است. CTLs، لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک.

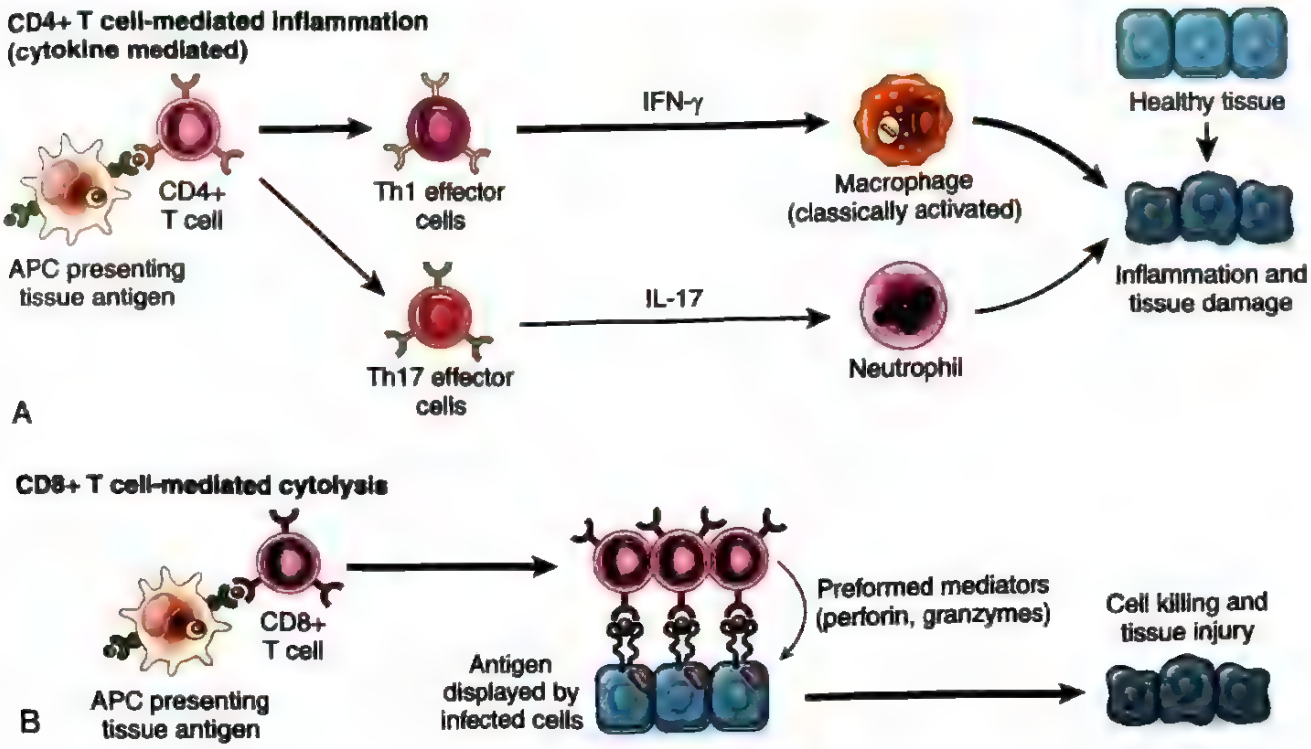
کمپلکس ایمنی حاد رخ می‌دهد. این واکنش به صورت تجربی با تزریق آنتی‌ژن به داخل پوست حیوانی که قبلاً با آنتی‌ژن پیش‌ساخته حساس شده، ایجاد می‌گردد. کمپلکس‌های ایمنی، هنگامی که آنتی‌ژن درون دیواره عروق انتشار می‌یابد و به آنتی‌بادی پیش‌ساخته متصل می‌گردد، در محل تزریق تشکیل می‌شوند و القای واکنش التهابی و نمای بافت‌شناسی مشابه با بیماری کمپلکس ایمنی سیستمیک می‌نمایند. در عرض چند ساعت، محل تزریق دچار ادم همراه با خونریزی می‌شود و گاهی ایجاد زخم می‌کند.

بیماری‌های با واسطهٔ سلول T (افزایش حساسیت نوع IV)

چند بیماری خودایمن و نیز واکنش‌های پاتولوژیک به عوامل شیمیایی موجود در محیط و میکروب‌های پایدار، توسط سلول‌های T ایجاد می‌شوند (جدول ۶-۵). دو نوع واکنش سلول T توانایی ایجاد آسیب بافتی و بیماری را دارند (شکل ۱۴-۵). شایع‌ترین نوع واکنش، ایجاد التهاب با واسطه سیتوکاین است، که در آن سیتوکاین‌ها عمدتاً توسط سلول‌های CD4+ T تولید می‌شوند. سیتوتوکسیسیتهٔ سلولی مستقیم که توسط سلول‌های CD8+ T ایجاد می‌گردد نیز می‌تواند منجر به آسیب بافتی شود. این گروه بیماری‌ها اخیراً بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند، زیرا واکنش‌های سلول T به طور فزاینده‌ای به عنوان اساس بیماری‌های التهابی مزمن شناخته شده‌اند و بسیاری از درمان‌های بیولوژیک جدید و منطقی برای بیماری‌های التهابی با واسطه ایمنی، واکنش‌های غیرطبیعی سلول T را هدف قرار داده‌اند.

التهاب با واسطهٔ سلول‌های CD4+ T

در واکنش‌های افزایش حساسیت با واسطهٔ سلول CD4+T، سیتوکین‌های تولید شده توسط سلول‌های T، التهابی را القا می‌کنند که ممکن است مزمن و مخرب باشد. سردستهٔ التهاب با واسطهٔ سلول T، افزایش حساسیت نوع



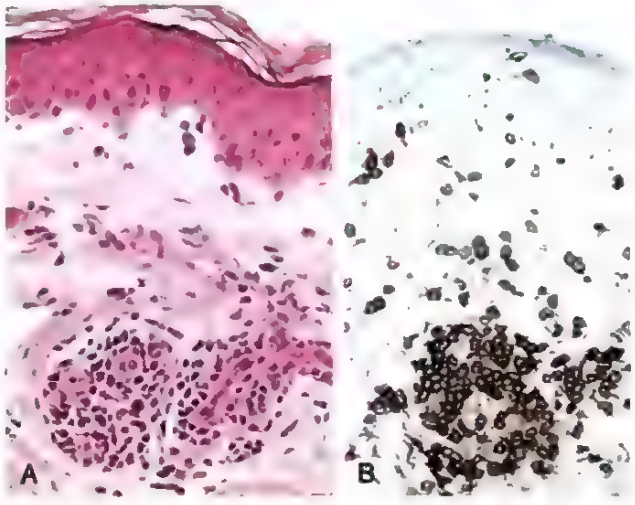
شکل ۱۴-۵. مکانیسم‌های واکنش‌های افزایش حساسیت با واسطهٔ سلول T (نوع IV). (A) سلول‌های CD4+ Th1 (و گاهی اوقات سلول‌های CD8+ T که در *اینجا نشان داده نشده است*) به آنتی‌ژن‌های بافتی از طریق ترشح سیتوکین‌هایی پاسخ می‌دهند که التهاب را تحریک می‌کنند و فاگوسیت‌ها را فعال می‌کنند و منجر به آسیب بافتی می‌شوند. سلول‌های CD4+ Th17 از طریق فراخواندن نوتروفیل‌ها (و به میزان کمتری، منوسیت‌ها) در ایجاد التهاب مشارکت می‌کنند. (B) در برخی از بیماری‌ها، لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک CD8+ (CTLs) به طور مستقیم سلول‌های بافتی بیان کننده آنتی‌ژن‌های داخل سلولی را می‌کشند (به صورت *میله‌های نارنجی* داخل سلول‌ها نشان داده شده است). APC، سلول‌های ارائه‌کنندهٔ آنتی‌ژن.

تأخیری *(DTH)* است که یک واکنش بافتی به آنتی‌ژن‌هایی است که به افرادی که قبلاً حساس شده‌اند تجویز می‌شود. در این واکنش، آنتی‌ژن تجویز شده به پوست یک فرد ایمن شده از قبل، منجر به واکنش جلدی قابل شناسایی در عرض ۲۴ الی ۴۸ ساعت می‌گردد (بنابراین واژهٔ تأخیری به کار می‌رود در مقابل افزایش حساسیت فوری).

همان‌طور که ذکر شد، سلول‌های T دست نخورده در اعضای لنفاوی ثانویه، بر اثر شناسایی آنتی‌ژن‌های پپتیدی ارائه شده توسط سلول‌های دندریتیک فعال می‌شوند. سلول‌های T به سلول‌های اجرایی تمایز می‌یابند. افزایش حساسیت با واسطهٔ سلول T کلاسیک، یک واکنش سلول‌های اجرایی Th1 است، اما سلول‌های Th17 نیز می‌توانند در این واکنش مشارکت کنند، به ویژه هنگامی که نوتروفیل‌ها در ارتشاح التهابی غالب هستند. سلول‌های Th1 سیتوکین‌ها و عمدتاً IFNγ را ترشح می‌کنند که مسئول بسیاری از تظاهرات افزایش حساسیت نوع تأخیری می‌باشند. ماکروفاژهای فعال شده توسط IFNγ (فعال شده از مسیر کلاسیک یا M1) موادی را تولید می‌کنند که میکروب‌ها را نابود می‌کنند و بافت‌ها را تخریب می‌کنند و واسطه‌هایی را تولید می‌کنند که التهاب را پیش می‌برند (فصل ۲). سلول‌های Th17 فعال، سیتوکاین‌هایی را تولید می‌کنند که نوتروفیل‌ها و منوسیت‌ها را فرا می‌خوانند.

مثال‌های بالینی واکنش‌های التهابی با واسطهٔ سلول CD4+ T

مثال کلاسیک DTH واکنش توبرکولین است (که در طب بالینی به عنوان تست جلدی *PPD* شناخته شده است) که توسط تزریق داخل جلدی مشتقات پروتئین خالص (PPD که همچنین توبرکولین نامیده می‌شود) ایجاد می‌گردد که این ماده یک آنتی‌ژن حاوی پروتئین باسیلوس مایکوباکتریوم توبرکولوزیس می‌باشد. در افرادی که از قبل مواجهه با آن



شکل ۱۵-۵. واکنش افزایش حساسیت تأخیری در پوست. (A) تجمع اطراف عروقی ("حلقه زدن") سلول‌های التهابی تک هسته‌ای (لنفوسیت‌ها و ماکروفاژها)، همراه با ادم درم و رسوب فیبرین. (B) رنگ‌آمیزی ایمونوپراکسیداز یک ارتشاح سلولی اطراف عروقی را نشان می‌دهد که عمدتاً شامل سلول‌های CD4+ T می‌باشد.

داشته‌اند، قرمزشدن و برآمدگی منطقه در ۸ الی ۱۲ ساعت ظاهر می‌شود، در ۲۴ الی ۷۲ ساعت به اوج می‌رسد و سپس به آرامی فروکش می‌کند. از نظر ریخت‌شناسی، افزایش حساسیت نوع تأخیری با تجمع سلول‌های تک‌هسته‌ای عمدتاً سلول‌های T CD4+ و ماکروفاژها در اطراف ونول‌ها مشخص می‌شود که یک "حلقه[1] دور عروقی" ایجاد می‌کنند (شکل ۱۵-۵). واکنش‌های DTH طول کشیده علیه میکروب‌های پایدار یا محرک‌های دیگر منجر به یک الگوی خاص واکنش به نام التهاب گرانولوماتوز می‌شوند (شکل ۱-e۵) که در فصل ۲ توصیف شد. آزادسازی IFN-γ از سلول‌های خونی که با آنتی‌ژن‌های مایکوباکتریوم در محیط آزمایشگاهی تحریک شده‌اند، نیز یک روش پرکاربرد دیگر جهت تشخیص بیماری توبرکلوزیس به شمار می‌رود.

درماتیت تماسی یک مثال شایع آسیب بافتی ناشی از واکنش‌های DTH است. این بیماری توسط تماس با urushiol تحریک می‌شود که یک جزء آنتی‌ژنی سم پیچک یا بلوط سمی است و به صورت یک درماتیت وزیکولار تظاهر می‌یابد. گمان می‌رود که در این واکنش‌ها، ماده شیمیایی محیطی به پروتئین‌های خودی متصل می‌شود و از نظر ساختاری آنها را تغییر می‌دهد و پپتیدهای مشتق از این پروتئین‌های تغییر یافته، توسط سلول‌های T شناسایی می‌شوند و واکنش را القا می‌کنند. مکانیسم مشابهی مسئول بسیاری از واکنش‌های دارویی است که از شایع‌ترین موارد واکنش‌های افزایش حساسیت در انسان می‌باشند. داروی مسئول (اغلب یک مادهٔ شیمیایی واکنشی) پروتئین‌های خودی را تغییر می‌دهد، از جمله مولکول‌های MHC را و این آنتی‌ژن‌های جدید به عنوان ماده خارجی توسط سلول‌های T شناخته می‌شوند که منجر به تولید سیتوکاین و التهاب می‌شوند. واکنش‌های دارویی اغلب به صورت راش‌های جلدی تظاهر می‌یابند.

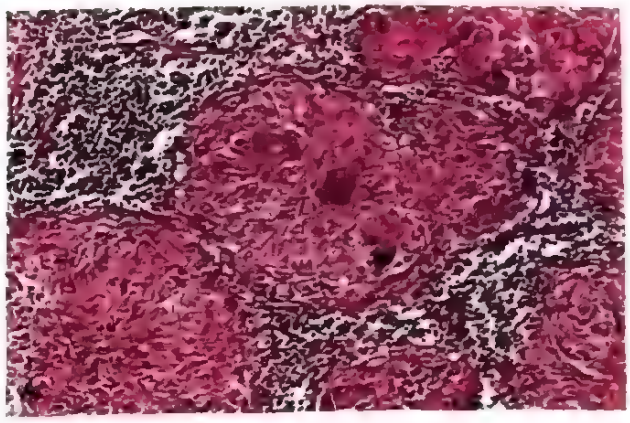
التهاب با واسطهٔ سلول CD4+ T اساس آسیب بافتی در بسیاری از بیماری‌های خودایمن سیستمیک و اختصاصی اندام، مانند آرتریت روماتوئید و مالتیپل اسکلروزیس، و همچنین بیماری‌هایی که احتمالاً ناشی از واکنش‌های کنترل نشده به باکتری‌های همزیست مانند بیماری التهابی روده[2] می‌باشند، است (جدول ۶-۵ را مشاهده کنید).

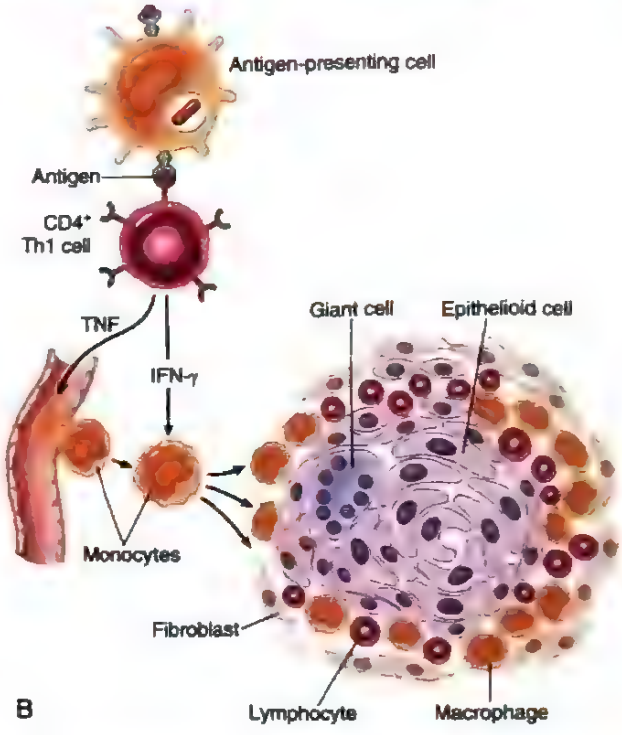
سیتوتوکسیسیته با واسطهٔ سلول CD8+ T

در این نوع از واکنش با واسطهٔ سلول T، CTLهای CD8+ سلول‌های هدف بیان‌کنندهٔ آنتی‌ژن را می‌کشند. تخریب بافتی توسط CTLها جزء مهمی از برخی از بیماری‌های با واسطهٔ سلول T مانند دیابت نوع ۱ می‌باشد. CTLهایی که علیه آنتی‌ژن‌های سازگاری نسجی سطح سلول ایجاد شده‌اند، نقش مهمی در رد پیوند ایفا می‌کنند که در ادامه توضیح داده می‌شود. آنها همچنین در واکنش‌هایی علیه ویروس‌ها ایفای نقش می‌کنند. در یک سلول آلوده به ویروس، پپتیدهای ویروسی توسط مولکول‌های MHC کلاس I ارائه می‌شوند و این کمپلکس‌ها توسط TCR بر روی لنفوسیت‌های CD8+ T شناسایی می‌گردند. کشتن سلول‌های آلوده منجر به حذف عفونت می‌شود، اما در برخی موارد، این امر مسئول تخریب سلولی است که توأم با عفونت است (مانند هپاتیت ویروسی). سلول‌های CD8+ T همچنین سیتوکاین‌هایی به ویژه IFNγ تولید می‌کنند که در واکنش‌های التهابی مشابه DTH، به ویژه به دنبال عفونت‌های ویروسی و مواجهه با برخی از عوامل حساسیت‌زای تماسی، دخالت دارند.

اکنون که ما در ارتباط با چگونگی آسیب سیستم ایمنی به بافت بحث کردیم، به مبحث بیماری‌های خودایمنی بازمی‌گردیم که به علت اختلال در تحمل ایمنی نسبت به آنتی‌ژن‌های خودی و واکنش‌های افزایش حساسیت ایجاد می‌شوند.

1- Cuffing
2- Inflammatory bowel disease





شکل ۱-۵ـ التهاب گرانولوماتوز. (A) مقطعی از گره لنفی گرانولوم‌های متعددی را نشان می‌دهد که هر کدام از تجمع سلول‌های اپی‌تلیوئید تشکیل شده‌اند که توسط لنفوسیت‌ها احاطه می‌شوند. این گرانولوم در مرکز چندین سلول‌های غول‌آسای چند هسته‌ای را نشان می‌دهد. (B) حوادثی که باعث تشکیل گرانولوم در واکنش‌های افزایش حساسیت تیپ IV می‌شوند نقش سیتوکین‌های Th1 را نشان می‌دهند. در برخی از بیماری‌های گرانولوماتوز (مانند شیستوزومیاز) سلول‌های Th2 نیز در ایجاد ضایعات مشارکت می‌کنند.

بیماری‌های خودایمنی

خودایمنی به واکنش‌های ایمنی علیه آنتی‌ژن‌های خودی ("اتو") اطلاق می‌شود. بیماری‌های خودایمنی نسبتاً شایع هستند. تخمین زده شده است که بیماری‌های خودایمنی ۵ تا ۸ درصد از جمعیت ایالات متحده را مبتلا می‌کنند. بیماری‌های خودایمنی می‌توانند اختصاصی عضو باشند که در آن پاسخ‌های ایمنی علیه یک نوع سلول یا عضو خاص ایجاد شده است و منجر به تخریب بافتی موضعی می‌شوند، یا می‌توانند سیستمیک باشند که با ضایعات در اعضای متعدد مشخص می‌شوند (جدول ۷-۵). در بیماری‌های سیستمیک که توسط کمپلکس‌های ایمنی و اتوآنتی‌بادی‌ها ایجاد می‌شوند، ضایعات اساساً بافت‌های همبند و عروق خونی اعضای مبتلا را درگیر می‌کنند. بنابراین، این بیماری‌ها اغلب به عنوان بیماری‌های عروقی کلاژن یا بیماری‌های بافت همبند اطلاق می‌شوند، اگرچه این واکنش‌های ایمونولوژیک به طور اختصاصی علیه اجزای بافت همبند یا عروق خونی ایجاد نشده‌اند.

افراد طبیعی نسبت به آنتی‌ژن‌های خودی بدون پاسخ هستند (آنها را تحمل می‌کنند) و خودایمنی ناشی از شکست در این تحمل خودی می‌باشد. بنابراین برای فهم پاتوژنز خودایمنی، باید با مکانیسم‌های تحمل ایمونولوژیک طبیعی آشنا شویم.

تحمل ایمونولوژیک

در جریان تولید مجموعه وسیع و متنوع لنفوسیت‌ها، اینکه بعضی از گیرنده‌های آنتی‌ژنی که بروز پیدا می‌کنند توانایی شناسایی اختصاصی آنتی‌ژن‌های خودی را داشته باشند، غیرقابل اجتناب است، هر چند افراد طبیعی بر علیه این آنتی‌ژن‌های خودی واکنش نشان نمی‌دهند. این ویژگی سیستم ایمنی به عنوان تحمل نامیده می‌شود. اگرچه براساس مطالعات تجربی مکانیسم‌های متعددی در ارتباط با تحمل خودی توصیف شده‌اند، موارد زیر مهم‌ترین علل شناخته شده در انسان‌ها هستند (شکل ۱۶-۵).

- از بین رفتن لنفوسیت‌های خودواکنش‌گر در خلال تکامل در تیموس و مغز استخوان. تولید لنفوسیت‌های بالغ از پیش‌سازهای آنها در مورد لنفوسیت‌های T و B به ترتیب در تیموس و مغز استخوان رخ می‌دهد. زمانی که سلول‌هایی که بلوغشان کامل نشده در تماس با آنتی‌ژن‌های خودی قرار می‌گیرند، سلول‌های نابالغ از بین می‌روند، به این فرآیند حذف یا انتخاب منفی گفته می‌شود. بروز بسیاری از آنتی‌ژن‌های خودی در تیموس توسط یک پروتئین به نام AIRE (تنظیم کننده خودایمنی) کنترل می‌شود. جهش‌هایی در ژن *AIRE*، مسئول نوعی

جدول ۷-۵. بیماری‌های خودایمنی

اختصاصی یک عضو	سیستمیک
بیماری‌های با واسطه آنتی‌بادی‌ها	
انمی همولیتیک خودایمنی	لوپوس اریتماتوز سیستمیک
ترومبوسیتوپنی خودایمن	واسکولیت در همراهی با ANCA[a]
گاستریت آتروفیک خودایمنی در انمی بدخیم	
میاستنی گراویس	
بیماری گریوز	
سندرم گودپاسچر	
بیماری‌های با واسطه سلول‌های T[b]	
دیابت شیرین تیپ ۱	آرتریت روماتوئید
مالتیپل اسکلروزیس	اسکلروز سیستمیک (اسکلرودرما)[b]
	سندرم شوگرن[b]
بیماری‌هایی که خودایمن فرض می‌شوند	
بیماری‌های التهابی روده (بیماری کرون، کولیت اولسراتیو)[d]	
کلانژیت صفراوی اولیه[c]	پلی‌آرتریت ندوزا[c]
هپاتیت خودایمن (فعال مزمن)	

ANCA، آنتی‌بادی ضد سیتوپلاسمی نوتروفیل

a. در این اختلالات نقش سلول‌های T نشان داده شده است ولی آنتی‌بادی‌ها هم ممکن است در آسیب بافتی دخیل باشند.

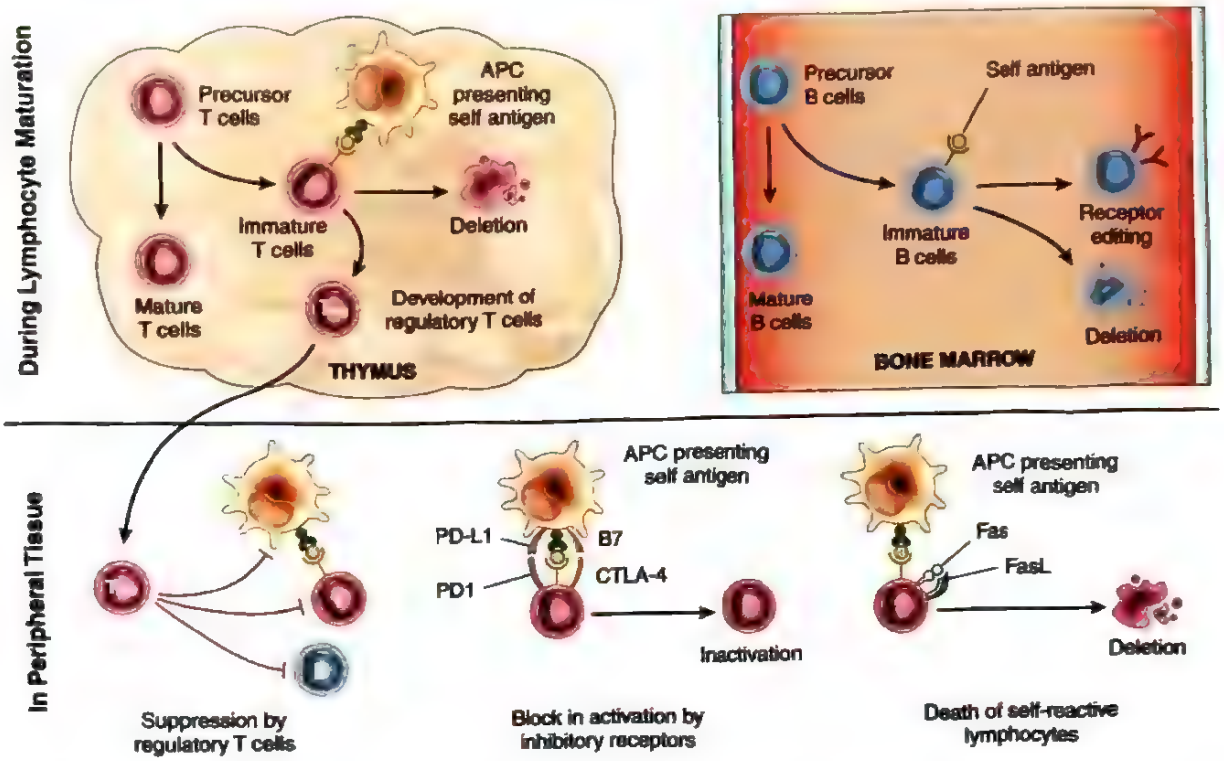
b. اساس خودایمنی برای این اختلالات مورد شک است ولی اثبات نشده است.

c. این اختلالات ممکن است ناشی از پاسخ‌های ایمنی بیش از حد به میکروب‌های فلور طبیعی روده‌ای یا خودایمنی یا ترکیبی از هر دو باشند.

بیماری خودایمنی به نام سندرم چندغده‌ای خودایمنی هستند که بافت‌های اندوکرین و سایر بافت‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهد. چرا که در غیاب AIRE، بسیاری از آنتی‌ژن‌های خودی، در تیموس بروز پیدا نمی‌کنند و لنفوسیت‌های T نابالغ خودواکنش‌گر حذف نمی‌گردند. در ارتباط با دودمان لنفوسیت‌های B، سلول‌های نابالغ که آنتی‌ژن‌های خودی را در مغز استخوان شناسایی می‌کنند، می‌توانند گیرنده جدید آنتی‌ژنی بسازند که به این فرآیند، ویرایش گیرنده می‌گویند. اگر این ویرایش ناموفق باشد، سلول‌های B خودواکنشگر حذف می‌شوند. به خاطر فرآیند انتخاب منفی، مجموعه لنفوسیت‌های T و B بالغ، از بسیاری از سلول‌های خودواکنش‌گر پاکسازی شده‌اند. هر چند این فرآیند ناکامل است، چرا که همه آنتی‌ژن‌های خودی ممکن است در تیموس یا مغز استخوان بروز پیدا نکنند. مکانیسم "عدم موفقیت ایمن[1]" که در زیر بحث می‌شود، از فعال‌شدن لنفوسیت‌های خودواکنش‌گر که بالغ شده‌اند و در بافت‌های محیطی وارد شده‌اند، جلوگیری می‌کند.

- **سرکوب توسط سلول‌های *T* تنظیم کننده *(Treg)*.** سلول‌های T تنظیمی، جمعیتی از لنفوسیت‌های T از نوع CD4+ هستند که توسط شناسایی آنتی‌ژن‌های خودی یا بیگانه تولید شده‌اند و نقش مهار فعالیت لنفوسیت‌ها را ایفا می‌کنند. تکامل و عملکرد سلول‌های T تنظیمی، نیازمند یک فاکتور رونویسی به نام FOXP3 می‌باشد. در انسان جهش‌هایی در ژن *FOXP3* مسئول بیماری خودایمنی سیستمیک به نام *IPEX* است (مجموعه اختلال ایمنی، پلی‌اندوکرینوپاتی، انتروپاتی، وابسته به X)، سلول‌های T تنظیمی، CTLA-4 را بیان می‌کنند که اثر محرک کمکی B7 روی سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن را مسدود می‌کند و به این ترتیب از فعالیت سلول T جلوگیری می‌کند. سلول‌های T تنظیمی، گیرنده‌های زیادی برای IL-2، که نوعی سیتوکاین ضروری محرک رشد برای لنفوسیت‌های T می‌باشد، بیان می‌کنند و با سلولهای T پاسخ‌دهنده به این فاکتور رشدی رقابت می‌کنند. بعضی از انواع سلول‌های T تنظیمی، سیتوکین‌های سرکوب کننده ایمنی ترشح می‌کنند مانند IL-10 و TGF-β. جهش‌هایی در ژن‌های کدکننده CTLA4، زنجیره α گیرنده IL-2، IL-10 و یا گیرنده IL-10، عملکرد سلول‌های T تنظیمی را از بین می‌برند و بیماری‌های خودایمنی ایجاد می‌کنند.

1- Fail safe



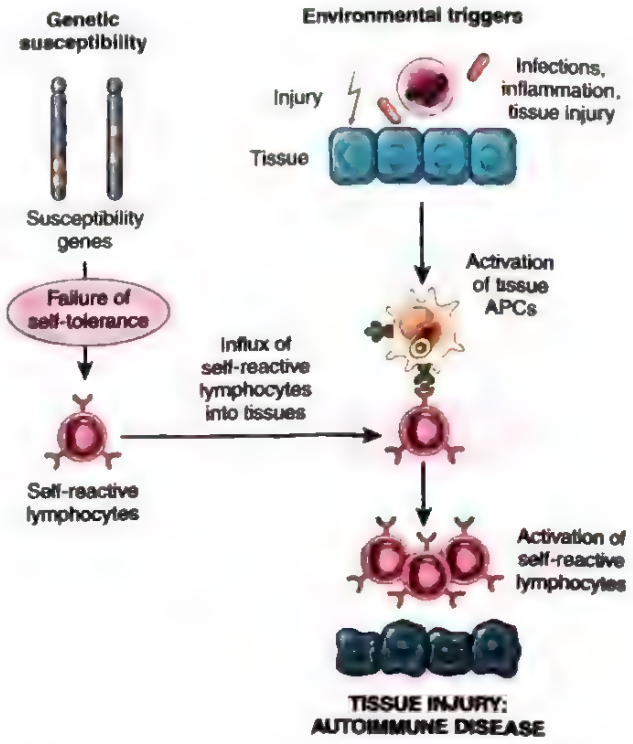
شکل ۱۶-۵. مکانیسم‌های تحمل ایمونولوژیک آنتی‌ژن‌های خودی. تحمل خودی در لنفوسیت‌های T و B می‌تواند در اندام‌های لنفاوی اولیه (تیموس و مغز استخوان) و در بافت‌های محیطی رخ دهد. APC، سلول ارائه‌کننده آنتی‌ژن؛ CTLA4، آنتی‌ژن همراه با لنفوسیت T سیتوتوکسیک؛ PD1، پروتئین شماره ۱ مرگ برنامه‌ریزی شده سلول؛ PDL1، لیگاند پروتئین شماره یک مرگ برنامه‌ریزی شده سلول.

- مهار فعال‌شدن لنفوسیت‌ها توسط گیرنده‌های مهاری. سلول‌های T فعال شده مهارکننده‌های کمکی مثل CTLA4 و PD-1 بروز می‌دهند که هر دوی آنها فعالیت لنفوسیت‌های T را سرکوب می‌کنند و بنابراین به عنوان نقاط کنترل پاسخ ایمنی عمل می‌کنند. بسیاری از بیماران مبتلا به سرطان که با آنتی‌بادی‌هایی که این گیرنده‌ها را مسدود می‌کنند، درمان می‌شوند تا به این ترتیب ایمنی بر علیه سلول‌های توموری را تحریک کنند، مبتلا به بیماری‌های خودایمنی می‌شوند. لنفوسیت‌های B، گیرنده‌های مهاری که FCγRII و CD22 نامیده می‌شوند، بیان می‌کنند که فعالیت این سلول‌ها را مسدود می‌کند. نقش این گیرنده‌ها در تحمل خودی در برخی مدل‌های آزمایشگاهی و در برخی موارد در انسان‌ها بررسی شده است.
- مرگ لنفوسیت‌های خودواکنشگر: فعال‌شدن لنفوسیت‌ها منجر به بروز همزمان گیرنده‌های مرگ Fas و لیگاند آن می‌شود. فعال‌شدن Fas، مرگ برنامه‌ریزی شده (آپوپتوز) سلول را القا می‌کند. جهش‌هایی در *Fas* مسئول بیماری خودایمنی است که سندرم لنفوپرولیفراتیو خودایمنی (ALPS) نامیده می‌شود و با تکثیر لنفوسیت‌ها و تولید چندین نوع اتوآنتی‌بادی مشخص می‌شود.

اهمیت این مکانیسم‌های تحمل خودی، توسط شناسایی بیماری‌های خودایمنی نادر که در اثر جهش در این مسیرها به وجود می‌آیند و در برخی موارد با شناسایی بیماری‌های خودایمنی که در نتیجهٔ عوارض جانبی مسدودکننده‌های این مسیرها بروز پیدا می‌کنند، اثبات شده است. اگرچه هنوز مشخص نیست که کدام یک از این مکانیسم‌ها در بیماری‌های خودایمنی شایع دچار نقص می‌شوند.

مکانیسم‌های خودایمنی: اصول کلی

بعد از توضیح مختصر مکانیسم‌های تحمل خودی، می‌توان این سؤال را مطرح کرد که چگونه شکست این مکانیسم‌ها منجر به خودایمنی پاتولوژیک می‌گردد. متأسفانه علت زمینه‌ای بسیاری



شکل ۱۷-۵. پاتوژنز خودایمنی. خودایمنی ناشی از عوامل متعددی است؛ از جمله ژن‌های حساس که با تحمل خودی تداخل می‌کنند و عوامل القاکنندهٔ محیطی (مانند عفونت‌ها، جراحت بافتی و التهاب) که ورود لنفوسیت‌ها را به بافت‌ها، فعال‌شدن لنفوسیت‌های خودواکنشگر و تخریب بافتی را القا می‌کنند.

از بیماری‌های خودایمنی انسان مشخص نشده است. بهترین فرضیه این است که **شکست تحمل خودی و ایجاد خودایمنی نتیجه ترکیبی از اثرات ژن‌های مستعدکننده، که تحمل لنفوسیتی را تحت تأثیر قرار می‌دهند و عوامل محیطی مثل عفونت‌ها یا آسیب بافتی است که عرضه آنتی‌ژن‌های خودی و پاسخ‌دهی به آنها را تغییر می‌دهند** (شکل ۱۷-۵).

عوامل ژنتیکی در خودایمنی

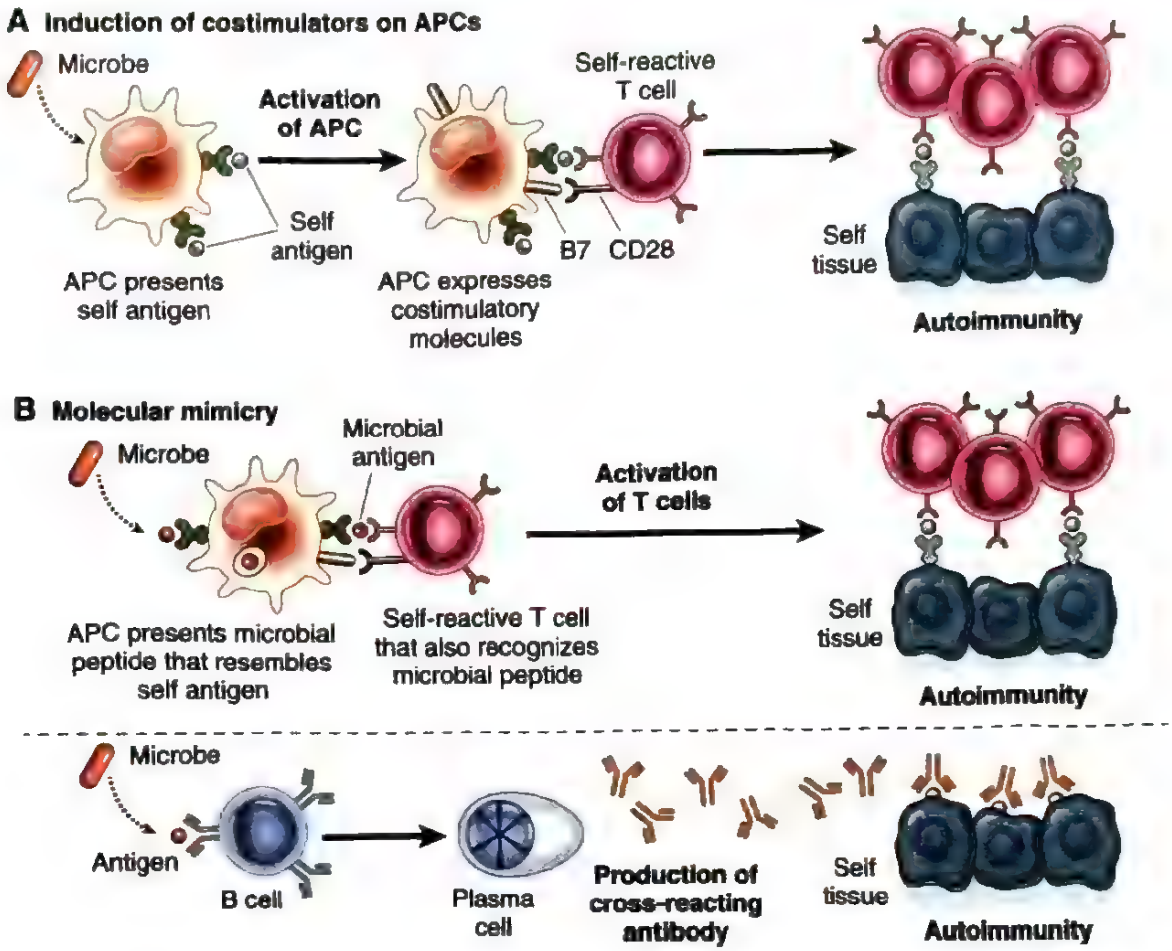
اکثر بیماری‌های خودایمنی اختلالات چندژنی پیچیده‌ای هستند. شواهد فراوان حاکی از این است که ژن‌های به ارث رسیده نقش مهمی در ایجاد بیماری‌های خودایمنی دارند.

- بیماری‌های خودایمنی تمایل دارند در یک خانواده تکرار شوند و میزان بروز بیماری مشابه در دوقلوهای تک تخمکی از دو تخمکی بیشتر است.
- چندین بیماری خودایمنی با جایگاه HLA مخصوصاً آلل‌های کلاس HLA-DQ و HLA-DR مرتبط هستند. فراوانی ایجاد بیماری در فرد دارای یک صفت خاص در مقایسه با فردی که آن صفت را به ارث نمی‌برد، نسبت شانس[1] یا خطر نسبی[2] نامیده می‌شود. خطر نسبی برای افراد دارای HLA خاص که به سمت بیماری خودایمنی پیشرفت می‌کنند از ۴-۳ برای آرتریت روماتوئید (RA) و HLA-DR 4 تا ۱۰۰ یا بیشتر برای اسپوندیلیت آنکیلوزان و HLA-B27 متغیر است. ارتباط بیشتر بیماری‌های خودایمنی مثل SLE، دیابت نوع I و اسکلروز مولتیپل با انواع مختلف آلل‌های HLA ضعیف است (خطر نسبی کم). بسیاری از افراد دارای آلل MHC مرتبط با استعداد به بیماری‌های خودایمنی، هرگز به این بیماری‌ها مبتلا نمی‌گردند و در مقابل، افراد فاقد ژن MHC خاص می‌توانند به یکی از انواع این بیماری‌ها مبتلا شوند. بنابراین، بیان آلل MHC مرتبط با بیماری اگرچه می‌تواند استعداد ابتلا به بیماری را افزایش دهد ولی به خودی خود علت نیست.
- مطالعات پیوستگی سراسر ژنوم (GWAS)، بسیاری از پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی مرتبط با بیماری‌های خودایمنی مختلف را شناسایی کرده است. بعضی از این گونه‌های ژنتیکی، اختصاصی بیماری هستند، اما بسیاری از آنها مربوط به نقش‌شان در فعال‌سازی و تنظیم سیستم ایمنی می‌باشد و در اختلالات متعددی مشاهده می‌شوند که مطرح کنندهٔ این است که آنها مکانیسم‌های کلی تنظیم ایمنی و تحمل خودی را متأثر می‌سازند. جالب این است که بسیاری از این انواع در مناطقی از ژن قرار دارند که کد نمی‌شود، بنابراین به نظر می‌رسد که بیان ژن را تحت تأثیر قرار می‌دهند. با این وجود، این ارتباط در کل ضعیف است و مکانیسم‌هایی که توسط آن اکثر این گونه‌های ژنتیکی در ایجاد بیماری‌های خودایمنی خاص مشارکت می‌کنند، نامشخص است.

نقش عفونت‌ها، آسیب بافتی و فاکتورهای محیطی دیگر

عوامل میکروبی متنوعی شامل باکتری‌ها، مایکوپلاسماها و ویروس‌ها در تحریک خودایمنی مطرح شده‌اند. میکروب‌ها ممکن است با چند مکانیسم باعث تحریک خودایمنی شوند (شکل ۱۸-۵).

1- Odds ratio
2- Rrelative risk



شکل ۱۸-۵. نقش احتمالی عفونت‌ها در خودایمنی. عفونت‌ها ممکن است فعال‌شدن لنفوسیت‌های خودواکنشگر را توسط القای بیان محرک‌های کمکی تحریک کنند (A) یا آنتی‌ژن‌های میکروبی ممکن است مشابه آنتی‌ژن‌های خودی باشند و لنفوسیت‌های خودواکنشگر را به عنوان یک واکنش متقاطع تحریک و فعال کنند (B).

- عفونت‌های میکروبی همراه با التهاب و نکروز بافتی می‌توانند بیان مولکول‌های تحریکی کمکی را بر روی APCهای بافت تحریک کنند و تولید سیتوکین‌هایی را موجب شوند که سلول‌های T را فعال می‌کند، بنابراین یک شکست در تحمل سلول T و متعاقباً فعال‌شدن سلول T رخ می‌دهد.
- ویروس‌ها و میکروب‌های دیگر ممکن است دارای اپی‌توپ‌هایی باشند که با آنتی‌ژن‌های خودی واکنش متقاطع نشان می‌دهند و در نتیجه این پاسخ‌های ایجاد شده در برابر میکروب، ممکن است به بافت‌های خودی حمله کنند. این پدیده تقلید مولکولی[1] نامیده می‌شود. بهترین مثال برای واکنش متقاطع ایمنی، بیماری روماتیسمی قلبی می‌باشد. در این بیماری یک پاسخ آنتی‌بادی در برابر استرپتوکوک، با آنتی‌ژن‌های قلبی واکنش متقاطع نشان می‌دهد. هنوز معلوم نیست که تقلیدهای مولکولی نقشی در بیماری‌های خودایمنی شایع‌تر دارد یا نه.

اخیراً، توجه بسیاری به این فرضیه شده است که ایجاد خودایمنی، توسط میکروبیوم طبیعی گوارشی و پوست (تجمع متنوعی از میکروب‌های همزیست که با ما در یک ارتباط مسالمت‌آمیز زندگی می‌کنند) تأثیر می‌پذیرد. ممکن است که میکروب‌های همزیست متفاوت، روی نسبت تعداد سلول‌های T اجرایی و تنظیمی تأثیر بگذارند و شکل پاسخ میزبان به سمت پاسخ انحرافی یا در خلاف جهت آن را متأثر سازند. با این وجود، هنوز مشخص نیست که کدام میکروب‌های همزیست در

1- Molecular mimicry

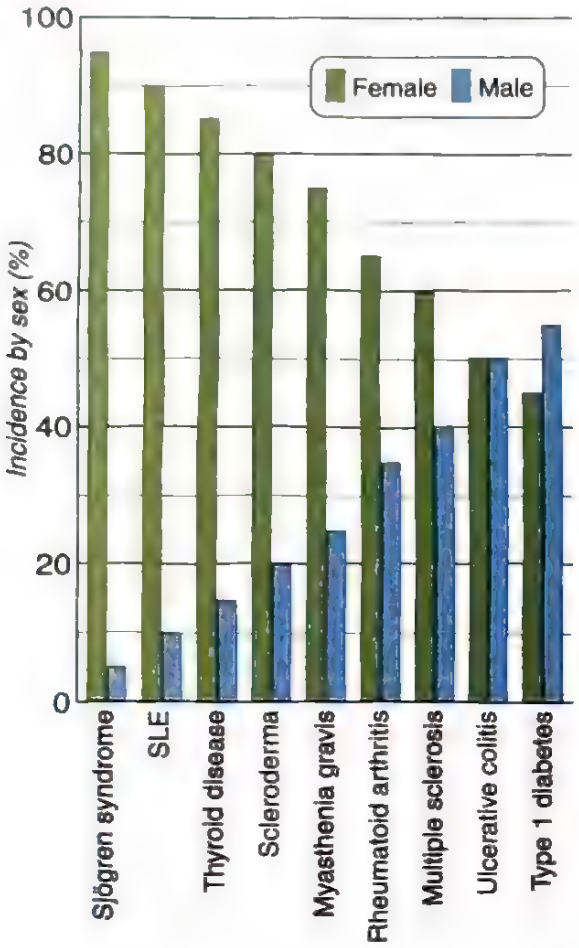
بیماری‌های خاص در انسان‌ها مشارکت می‌کنند یا اگر میکروبیوم دستکاری شود، بتواند از این بیماری‌ها جلوگیری کرده یا آنها را درمان کند.

در راستای افزودن پیچیدگی ارتباط بین میکروب‌ها و خودایمنی، مشاهدات اخیر چنین مطرح می‌کنند که عفونت‌ها به طور متناقضی از افراد در برابر برخی از بیماری‌های خودایمنی محافظت می‌کنند، به ویژه دیابت نوع ۱، مالتیپل اسکلروزیس و بیماری کرون. مکانیسم‌های احتمالی زمینه‌ای این اثر مشخص نشده است.

علاوه بر عفونت‌ها، انواع مختلفی از عوامل محیطی می‌توانند عرضه آنتی‌ژن‌های بافتی را تغییر دهند. چنان که بعداً بحث خواهد شد، تشعشع ماوراء بنفش *(UV)* سبب مرگ سلول شده و ممکن است آنتی‌ژن‌های هسته‌ای را در معرض مواجهه قرار دهد و باعث تحریک پاسخ‌های ایمنی پاتولوژیک در لوپوس شود. این مکانیسم پیشنهادی، ارتباط بین شعله‌ورشدن لوپوس با مواجهه با نور خورشید را توضیح می‌دهد. سیگارکشیدن فاکتور خطری برای آرتریت روماتوئید محسوب می‌شود که علت آن احتمالاً ایجاد تغییرات شیمیایی در آنتی‌ژن‌های خودی است. آسیب بافتی موضعی با هر علتی، ممکن است منجر به آزادشدن آنتی‌ژن‌های خودی که در حالت عادی مجزا از بدن هستند شود (مثل آنتی‌ژن‌های موجود در چشم و بیضه) و پاسخ‌های خودایمنی ایجاد کند.

در نهایت، یک سوگیری جنسی قوی در خودایمنی وجود دارد، به این معنی که بسیاری از این بیماری‌ها در زنان شایع‌تر از مردان هستند (شکل ۱۹-۵). مکانیسم‌های زمینه‌ای هنوز به خوبی شناسایی نشده‌اند ولی ممکن است علت آن اثر هورمون‌ها بر سلول‌های ایمنی و سایر عوامل باشد.

یک پاسخ خودایمنی، ممکن است خود حملات خودایمنی بیشتری را القا نماید. آسیب بافتی ناشی از پاسخ خودایمنی یا هر علت دیگر، ممکن است باعث در معرض قرارگرفتن اپی‌توپ‌های آنتی‌ژن خودی شود که قبلاً پنهان بوده ولی اکنون به شکلی ایمونوژن به سلول‌های T عرضه شده است. فعال‌شدن این سلول‌های T خود واکنش‌گر «گسترش اپی‌توپ»[1] نامیده می‌شود، زیرا پاسخ ایمنی به اپی‌توپ‌هایی که قبلاً شناسایی نشده بودند، گسترش می‌یابد. این یکی از مکانیسم‌هایی است که ممکن است در مزمن‌شدن بیماری‌های خودایمنی نقش داشته باشد.



شکل ۱۹-۵. توزیع جنسی بیماری‌های خودایمنی شایع. درصدها تقریبی و براساس میزان بروز تا سال ۲۰۰۰ هستند. SLE لوپوس اریتماتوی سیستمیک.

اکنون که در ارتباط با اصول کلی تحمل ایمنی و خودایمنی بحث گردید، به بحث در ارتباط با بعضی از شایع‌ترین انواع بیماری‌های خودایمنی می‌پردازیم. اگرچه هر بیماری جداگانه بحث می‌شود، هم‌پوشانی بسیاری بین تظاهرات بالینی و ریخت‌شناسی و پاتوژنز زمینه‌ای آنها وجود دارد. در اینجا ما به بیماری‌های خودایمنی سیستمیک می‌پردازیم. بیماری‌های خودایمنی که یک اندام را درگیر می‌کنند، در بخش‌های مرتبط با آن اندام بحث خواهند شد.

لوپوس اریتماتوز سیستمیک

لوپوس اریتماتوز سیستمیک (SLE) بیماری خودایمنی چند سیستمی است که با تولید انواع مختلفی از اتوآنتی‌بادی‌ها به

1- epitpoe spreading

ویژه آنتی‌بادی‌های ضد هسته‌ای (ANAs) مشخص می‌شود و آسیب در آن عمدتاً ناشی از رسوب کمپلکس‌های ایمنی و اتصال آنتی‌بادی‌ها به سلول‌ها و بافت‌های مختلف است. آسیب به پوست، مفاصل، کلیه و غشاهای سروزی واضح است، اما تقریباً هر عضوی در بدن ممکن است متأثر گردد. تظاهر بالینی SLE بسیار متغیر و متنوع است. SLE یک بیماری نسبتاً شایع است که شیوع آن به میزان ۴۰۰ نفر در هر ۱۰۰,۰۰۰ نفر در جمعیت‌های خاص می‌تواند باشد. اگرچه SLE اغلب هنگامی تظاهر می‌یابد که فرد در دهۀ بیست یا سی زندگی باشد، ممکن است در هر سنی حتی در ابتدای کودکی تظاهر یابد. همانند بسیاری از بیماری‌های خودایمنی، SLE غالباً زنان را با یک نسبت زن به مرد ۹ به ۱ در محدوده سن تولیدمثلی ۱۷ تا ۵۵ سال مبتلا می‌کند. به صورت مقایسه‌ای، نسبت زن به مرد برای ابتلا به بیماری در طول کودکی یا پس از ۶۵ سالگی تنها ۲ به ۱ است. شیوع و شدت بیماری در آمریکایی‌های سیاهپوست و اسپانیایی‌تبار نسبت به اروپایی تبار بالاتر است.

طیف اتوآنتی‌بادی‌ها در SLE

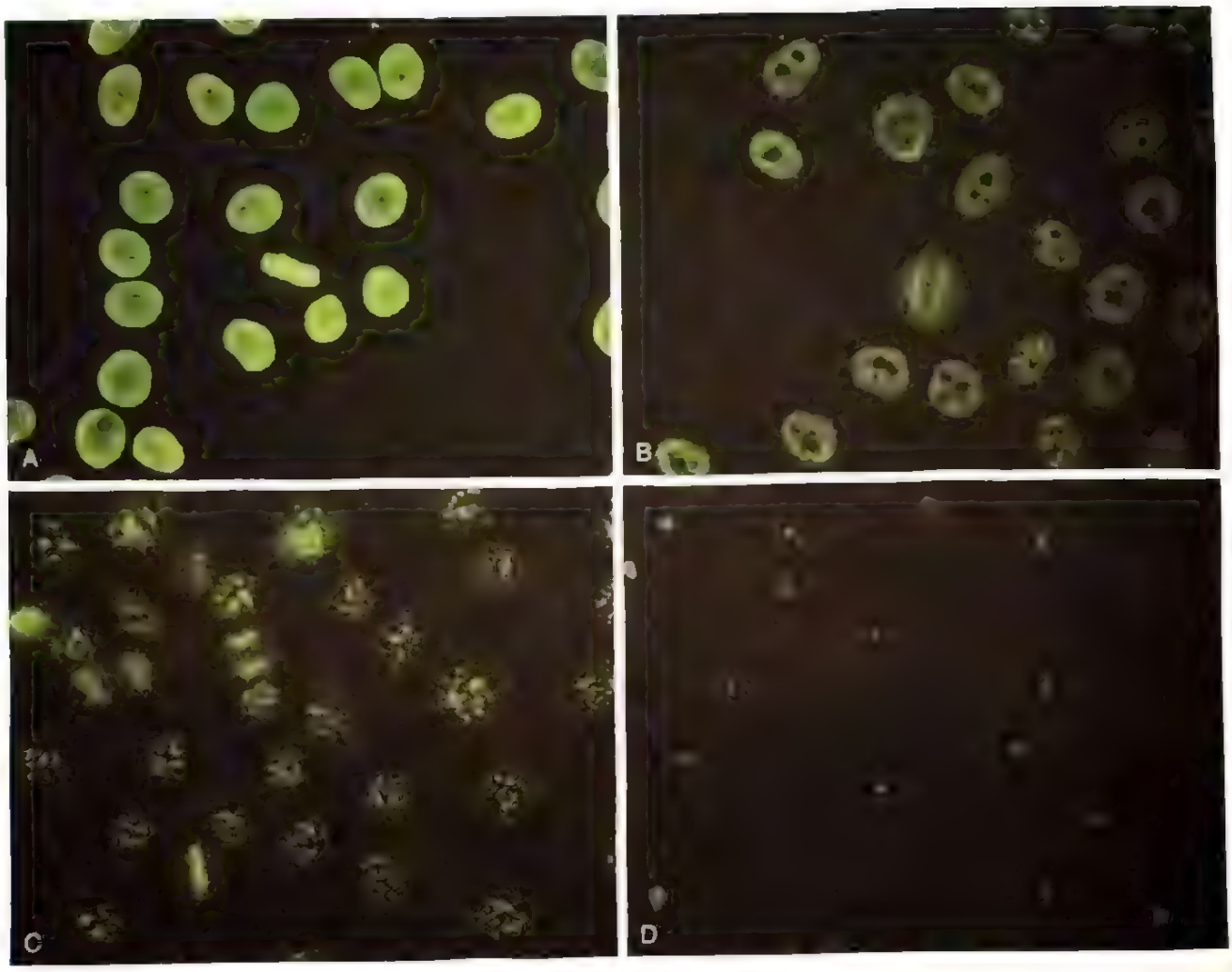
شاه‌علامت SLE، تولید اتوآنتی‌بادی‌هاست. برخی از آنتی‌بادی‌ها اجزای هسته‌ای و سیتوپلاسمی را شناسایی می‌کنند، در حالی که سایر آنتی‌بادی‌ها علیه آنتی‌ژن‌های سطح سلول‌های خونی ایجاد می‌شوند. جدای از ارزش آنها در تشخیص و درمان بیماران مبتلا به SLE، این اتوآنتی‌بادی‌ها از اهمیت پاتوژنیک بسیاری برای مثال، در گلومرولونفریت با واسطۀ کمپلکس ایمنی که مشخصۀ این بیماری است برخوردار می‌باشند. اتوآنتی‌بادی‌ها همچنین در دیگر بیماری‌های خودایمنی یافت می‌شوند که بسیاری از آنها تمایل دارند همراه با انواع خاصی از اتوآنتی‌بادی‌ها باشند (جدول ۸-۵).

آنتی‌بادی‌های ضد هسته‌ای. ANAها می‌توانند به چهار گروه تقسیم شوند: ۱) آنتی‌بادی‌های ضد DNA، ۲) آنتی‌بادی‌های ضد هیستون‌ها، ۳) آنتی‌بادی‌های ضد پروتئین‌های غیرهیستونی متصل به RNA و ۴) آنتی‌بادی‌های ضد آنتی‌ژن‌های هستکی. رایج‌ترین روش شناسایی ANAها روش رنگ‌آمیزی ایمونوفلورسنت رده‌های سلولی با آنتی‌بادی‌هایی از سرم بیمار است. این روش وجود آنتی‌بادی‌هایی که با آنتی‌ژن‌های هسته‌ای که در بالا اشاره شد (در مجموع ANAs ژنریک نامیده می‌شوند) واکنش می‌دهند را نشان می‌دهد. الگوی رنگ‌آمیزی فلورسانس هسته‌ای، اختصاصی بودن آنتی‌بادی حاضر در سرم بیمار را مشخص می‌کند (شکل ۲-e۵). هر چند، الگوهای رنگ‌پذیری خیلی ساده قابل تفسیر نیستند چرا که بسیاری از آنتی‌بادی‌های خودی می‌توانند وجود داشته باشند و ترکیبی از الگوها، به طور شایع می‌تواند وجود داشته باشد. تلاش‌هایی برای جایگزینی روش‌های میکروسکوپی با روش‌های کمیتی برای آنتی‌بادی‌های علیه آنتی‌ژن‌های هسته‌ای خاص و دیگر آنتی‌ژن‌ها وجود دارد. در حقیقت، آنتی‌بادی‌هایی علیه DNA دورشته‌ای و به اصطلاح "آنتی‌ژن اسمیت (Sm)"، یک پروتئین غیرهیستونی هسته‌ای، می‌تواند توسط بیشتر روش‌های کمیتی شناسایی شود و اصولاً برای SLE تشخیصی هستند.

سایر اتوآنتی‌بادی‌ها. علاوه بر ANAs، بیماران مبتلا به لوپوس دارای انواع دیگری از اتوآنتی‌بادی‌ها هستند. برخی از آنها علیه سلول‌های خونی‌اند، مانند سلول‌های گلبول قرمز، پلاکت‌ها و لنفوسیت‌ها. آنتی‌بادی‌های ضد فسفولیپید در ۳۰ تا ۴۰٪ بیماران مبتلا به لوپوس وجود دارند. آنها در حقیقت علیه اپی‌توپ‌های پروتئین‌های پلاسمایی مختلف ایجاد شده‌اند و هنگامی آشکار می‌شوند که این پروتئین‌ها با فسفولیپیدها تشکیل کمپلکس دهند. آنتی‌بادی‌هایی علیه مجموعۀ فسفولیپید- β_2 گلیکوپروتئین همچنین به آنتی‌ژن کاردیولیپین که در سرولوژی سیفیلیس مورد استفاده قرار می‌گیرد، متصل می‌شوند و بنابراین بیماران مبتلا به لوپوس ممکن است دارای نتیجۀ مثبت کاذب تست بیماری سیفیلیس شوند. از آنجایی که این آنتی‌بادی‌ها به فسفولیپیدها متصل می‌شوند، موجب طولانی‌شدن زمان ترومبوپلاستین نسبی (PTT) می‌شوند که یک تست انعقاد خون آزمایشگاهی است و به فسفولیپیدها نیاز دارد. بنابراین، این آنتی‌بادی‌ها قبلاً به عنوان ضد انعقاد لوپوس اطلاق می‌شدند. علی‌رغم تأخیرهای مشاهده شده در انعقاد خون آزمایشگاهی، بیماران دارای آنتی‌بادی‌های ضد فسفولیپید از مشکلات مربوط به انعقاد بیش از حد خون (وضعیت افزایش انعقادپذیری) مانند ترومبوز (فصل ۳) شکایت دارند.

پاتوژنز. **نقص اصلی در SLE شکست در تداوم تحمل خودی است.** اگرچه دلایل این نقص در تحمل خودی ناشناخته باقی مانده است، همانند سایر بیماری‌های خودایمنی مجموعه‌ای از عوامل ژنتیک و فاکتورهای محیطی در پاتوژنز SLE دخیلند.

عوامل ژنتیکی. شواهدی که به نفع زمینۀ ژنتیکی برای SLE است، بسیارند.



شکل ۲-e۵. الگوهای رنگ‌آمیزی آنتی‌بادی‌های ضد هسته‌ای. (A) رنگ‌آمیزی یکنواخت یا منتشر هسته‌ها مشخصهٔ آنتی‌بادی‌های فعال علیه dsDNA، نوکلئوزوم‌ها و هیستون‌ها است و در SLE شایع است. (B) یک الگوی speckled (منقوط) با آنتی‌بادی‌هایی علیه آنتی‌ژن‌های مختلف هسته‌ای از جمله Sm و RNPs مشاهده می‌شود. (C) الگوی رنگ‌آمیزی آنتی‌بادی‌های ضد سنترومر در برخی موارد اسکلروز سیستمیک، سندرم شوگرن و بیماری‌های دیگر مشاهده می‌شود. (D) یک الگوی هستکی مشخصهٔ آنتی‌بادی‌هایی علیه پروتئین‌های هستکی می‌باشد.

- *ارتباط خانوادگی.* در اعضای خانواده خطر ابتلا به SLE افزایش یافته است و در ۲۰ درصد از خویشاوندان درجه اول بدون گرفتاری بالینی، اتوآنتی‌بادی وجود دارد. میزان وقوع هم زمان بالاتری (۲۵٪) در دوقلوهای تک‌تخمکی در مقایسه با دوقلوهای دوتخمکی (۱ تا ۳ درصد) مشاهده می‌شود.
- *ارتباط با HLA.* نسبت شانس (خطر نسبی) برای افراد دارای HLA-DR2 یا HLA-DR3، ۲ تا ۳ است و اگر هر دو هاپلوتایپ حضور داشته باشند، این نسبت حدود ۵ است.
- *سایر ژن‌ها:* نقایص ژنتیکی در پروتئین‌های مسیر کلاسیک کمپلمان، به ویژه C1q، C2 یا C4 در حدود ۱۰٪ بیماران مبتلا به SLE مشاهده می‌شود. کمبود کمپلمان باعث اختلال در پاکسازی کمپلکس‌های ایمنی و سلول‌های آپوپتوتیک و نیز شکست در تحمل سلول‌های B می‌شود. یک پلی‌مورفیسم در گیرنده مهاری Fc، به نام FcγRIIb در برخی بیماران توصیف شده است، که ممکن است در کنترل نامناسب فعال‌سازی سلول B نقش داشته باشد. بسیاری از ژن‌های دیگر، در مطالعات پیوستگی سراسر ژنوم شناسایی شده‌اند، ولی ارتباط آنها در ایجاد بیماری نامعلوم است.

عوامل محیطی. شواهد بسیاری نشان می‌دهند که عوامل محیطی در پاتوژنز SLE نقش دارند.

جدول ۸-۵. اتوآنتی‌بادی‌هایی در بیماری‌های خودایمن سیستمیک

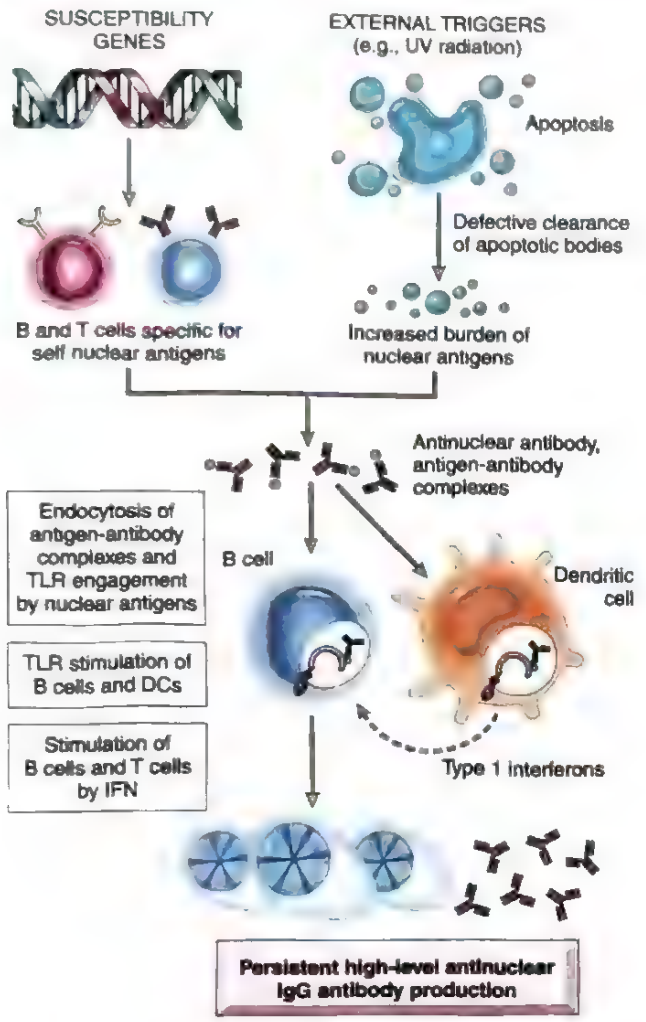
بیماری	اتوآنتی‌بادی اختصاصی	مثبت	ارتباطات بیماری
لوپوس اریتماتوز سیستمیک (SLE)	DNA دورشته‌ای	۶۰–۴۰	نفریت، اختصاصی برای SLE
	U1-RNP	۴۰–۳۰	
	آنتی‌ژن اسمیت (Sm) (پروتئین مرکزی ذرات RNP کوچک)	۳۰–۲۰	اختصاصی برای SLE
	نوکلئوپروتئین Ro (SS-A)	۵۰–۳۰	انسداد قلبی مادرزادی؛ لوپوس نوزادان
	کمپلکس‌های پروتئین– فسفولیپید (anti-PL)	۴۰–۳۰	سندرم ضد فسفولیپید (تقریباً در ۱۰٪ بیماران مبتلا به SLE)
	آنتی‌ژن‌های هسته‌ای متعدد ("ANAs ژنریک")	۱۰۰–۹۵	در دیگر بیماری‌های خودایمن یافت می‌شود، غیراختصاصی
اسکلروز سیستمیک	DNA توپوایزومراز ۱	۷۰–۳۰	بیماری پوستی منتشر، بیماری ریوی؛ اختصاصی برای اسکلروز سیستمیک
	پروتئین‌های سنترومری A، B، C (CENP)	۴۰–۲۰	بیماری پوستی محدود، از دست رفتن ایسکمیک انگشتان، افزایش فشارخون ریوی
	RNA پلیمراز III	۲۰–۱۵	شروع حاد، بحران کلیوی اسکلرودرما، سرطان
سندرم شوگرن	Ro/SS-A	۷۵	حساس‌تر برای سندرم شوگرن
	La/SS-B	۵۰	اختصاصی‌تر برای سندرم شوگرن
میوزیت خودایمن	هیستیدیل آمینواسیل– tRNA سنتتاز، Jo۱	۲۵	بیماری ریوی بینابینی، پدیدهٔ رینود
	آنتی‌ژن هسته‌ای Mi-2	۱۰–۵	درماتومیوزیت، راش پوستی
	MDA5 (گیرنده سیتوپلاسمی برای RNA ویروسی)	۳۵–۲۰ (ژاپنی)	ضایعات جلدی عروقی، بیماری ریوی بینابینی
	پروتئین هسته‌ای TIF1γ	۲۰–۱۵	درماتومیوزیت، سرطان
آرتریت روماتوئید	پپتیدهایی از پروتئین‌های سیترولینهٔ مختلف	۸۰–۶۰	اختصاصی برای آرتریت روماتوئید
	فاکتور روماتوئید	۷۰–۶۰	غیراختصاصی

آنتی‌بادی‌های ضد هسته‌ای "ژنریک" (ANAs) که علیه بسیاری از آنتی‌ژن‌های هسته‌ای واکنش می‌دهند، در درصد بالایی از بیماران مبتلا به SLE مثبت هستند، اما همچنین در دیگر بیماری‌های خودایمنی مثبت هستند. درصد موارد مثبت به درصد تقریبی بیماران که برای هر آنتی‌بادی، تست مثبت شده باشد اطلاق می‌شود.

- تماس با اشعه فرابنفش (UV) باعث تشدید بیماری در بسیاری از افراد می‌گردد. اشعه UV باعث القای آپوپتوز می‌شود و همچنین DNA را تغییر می‌دهد و DNA را احتمالاً از طریق افزایش شناسایی آن توسط TLRها، ایمونوژنیک می‌سازد. به علاوه اشعه UV پاسخ ایمنی را تغییر می‌دهد، برای مثال، از طریق تحریک کراتینوسیت‌ها جهت تولید IL-1 که این فاکتور یک سیتوکین پیش‌برندهٔ التهاب است.
- تمایل جنسی SLE تا حدودی به فعالیت‌های هورمون‌های جنسی و تا حدودی به ژن‌های موجود در کروموزوم X، نسبت داده می‌شود ولی مکانیسم‌های زمینه‌ای هنوز نامشخص هستند.
- داروهایی مانند هیدرالازین، پروکایینامید و D- پنی‌سیلامین می‌توانند موجب القای یک بیماری شبه SLE شوند.

فاکتورهای ایمونولوژیک. مطالعات اخیر در مدل‌های حیوانی و بیماران مبتلا به SLE، چندین انحراف ایمونولوژیک را نشان داده است که در مجموع، منجر به فعال‌شدن مداوم و بدون کنترل لنفوسیت‌های خودواکنشگر می‌شوند.

- نقص در تحمل خودی در سلول‌های B ناشی از نقص در ویرایش گیرنده و یا حذف ناقص سلول‌های B خودواکنشگر در مغز استخوان و یا نقایص در مکانیسم‌های تحمل محیطی می‌باشند.
- سلول‌های T یاریگر CD4+ اختصاصی برای آنتی‌ژن‌های نوکلئوزومی، از تحمل فرار می‌کنند و در تولید اتوآنتی‌بادی‌های پاتوژنیک با تمایل اتصال بالا مشارکت می‌کنند. این اتوآنتی‌بادی‌ها در SLE، مشخصات آنتی‌بادی‌های وابسته به سلول T تولید شده در مراکز زایا را نشان می‌دهند و افزایش تعداد سلول‌های T یاریگر فولیکولی در خون بیماران مبتلا به SLE شناسایی شده است.
- اینترفرون‌های نوع I. سلول‌های خونی نشانهٔ مولکولی ویژه‌ای را نشان می‌دهند که حاکی از مواجهه با اینترفرون α (IFNα) است که این مولکول یک اینترفرون نوع I است که عمدتاً توسط گروهی از سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئید تولید می‌شود. برخی از مطالعات نشان داده‌اند که چنین سلول‌هایی در بیماران SLE، به طور غیرعادی مقادیر زیادی از IFNα تولید می‌کنند.
- سیگنال‌های TLR. مطالعات در مدل‌های حیوانی نشان داده‌اند که TLRهایی که DNA و RNA را شناسایی می‌کنند، به ویژه TLR9 شناسایی کنندهٔ DNA و TLR7 شناسایی کنندهٔ RNA، سیگنال‌هایی را تولید می‌کنند که پاسخ سلول‌های B اختصاصی برای آنتی‌ژن‌های هسته‌ای خودی را تنظیم می‌کنند.
- سیتوکاین‌های دیگری که ممکن است در فعال‌شدن بدون‌کنترل سلول B ایفای نقش کنند شامل عضوی از خانوادهٔ TNF به نام BAFF می‌باشند که بقای سلول‌های B را پیش می‌برند. در برخی از بیماران و مدل‌های حیوانی افزایش تولید BAFF گزارش شده است و این امر منجر به موفقیت نسبی در تولید آنتی‌بادی‌هایی که BAFF را مسدود می‌کنند، به عنوان یک روش درمانی برای SLE شده است.



شکل ۲۰-۵. مدل برای پاتوژنز لوپوس اریتماتوز سیستمیک. در این مدل فرضی، ژن‌های مستعدکننده با حفظ تحمل خودی تداخل می‌کنند و عوامل القایی خارجی موجب تداوم آنتی‌ژن‌های هسته‌ای می‌شوند. نتیجه یک پاسخ آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن‌های هسته‌ای خودی است که توسط عملکرد اسیدهای نوکلئیک ارائه شده بر روی سلول‌های دندریتیک (DCs) و سلول‌های B و تولید انترفرون‌های نوع I تشدید و تقویت می‌شود. TLRs، گیرنده‌های شبه Toll.

مدلی برای پاتوژنز SLE گرچه هنوز نمی‌دانیم چرا SLE ایجاد می‌شود، تلاش شده که با استفاده از سنتز نتایج حاصل از مطالعات انسانی و مدل‌های حیوانی برای رسیدن به یک مدل فرضی پاتوژنز SLE استفاده شود (شکل ۲۰-۵). ناهنجاری‌های زمینه‌ای در لنفوسیت‌های B و T مسئول تحمل ناقص هستند، به دلیل اینکه لنفوسیت‌های خودواکنشگر نجات می‌یابند و به صورت عملکردی باقی می‌مانند. اشعه UV و دیگر عوامل محیطی منجر به آپوپتوز سلول‌ها می‌شوند. پاکسازی

ناقص هسته‌های این سلول‌ها منجر به بیان حجم بیشتری از آنتی‌ژن‌های هسته‌ای می‌شود. لنفوسیت‌های خودواکنش‌گر توسط آنتی‌ژن‌های هسته‌ای خودی تحریک می‌شوند و آنتی‌بادی‌هایی علیه این آنتی‌ژن‌ها تولید می‌شوند. کمپلکس‌هایی از این آنتی‌ژن‌ها و آنتی‌بادی‌ها به گیرنده‌های Fc بر روی سلول‌های B و سلول‌های دندریتیک متصل شده و داخل آنها می‌شوند. اجزای اسید نوکلئیک TLRها را درگیر می‌کنند و سلول‌های B را برای تولید اتوآنتی‌بادی‌های بیشتر تحریک می‌کنند. تحریک توسط TLR نیز سلول‌های دندریتیک را برای تولید اینترفرون‌ها و سیتوکین‌های دیگر فعال می‌کنند که موجب تقویت پاسخ ایمنی و آپوپتوز بیشتر می‌گردند. نتیجهٔ خالص چرخهٔ آزادشدن آنتی‌ژن و فعال‌شدن ایمنی، تولید اتوآنتی‌بادی‌های با تمایل بالا است.

مکانیسم‌های آسیب بافتی. اتوآنتی‌بادی‌های مختلف علت اکثر ضایعات SLE هستند.

- **بیشترین ضایعات سیستمیک ناشی از کمپلکس‌های ایمنی است (افزایش حساسیت نوع III).** کمپلکس‌های DNA- ضد DNA در گلومرول‌ها و عروق خونی کوچک قابل شناسایی‌اند. سطح اندک کمپلمان سرم (ثانویه به دنبال مصرف پروتئین‌های کمپلمان) و وجود رسوبات گرانولار کمپلمان و ایمونوگلوبولین‌ها در گلومرول‌ها مؤید ماهیت کمپلکس ایمنی این بیماری است. ارتشاحات سلول T نیز غالباً در کلیه‌ها مشاهده می‌شوند، اما نقش این سلول‌ها در آسیب بافتی تأیید نشده است.
- **اتوآنتی‌بادی‌هایی با میزان اختصاصیت متفاوت در پاتولوژی و تظاهرات بالینی SLE نقش دارند** (افزایش حساسیت نوع II). برای مثال، اتوآنتی‌بادی‌های اختصاصی ضد گلبول‌های قرمز، گلبول‌های سفید و پلاکت‌ها آنها را اپسونیزه کرده و باعث فاگوسیتوز آنها می‌شوند و در نتیجه سیتوپنی ایجاد می‌کنند.
- **سندرم آنتی‌بادی ضد فسفولیپید.** بیماران دارای آنتی‌بادی‌های ضد فسفولیپید، مبتلا به ترومبوزهای وریدی و شریانی می‌شوند که ممکن است توأم با سقط‌های خودبخودی راجعه و ایسکمی کانونی مغزی یا چشمی باشد. این مجموعهٔ ویژگی‌های بالینی در ارتباط با لوپوس، به عنوان سندرم آنتی‌بادی ضد فسفولیپید ثانویه اطلاق می‌شود. مکانیسم ترومبوز مشخص نشده است و به نظر می‌رسد که آنتی‌بادی‌هایی علیه فاکتورهای انعقادی، پلاکت‌ها و سلول‌های اندوتلیال مسئول این ترومبوز باشند (فصل ۳). برخی از بیماران این اتوآنتی‌بادی‌ها را تولید می‌کنند ولی سندرم بالینی در آنها بدون ارتباط با SLE است. در این بیماران گفته می‌شود که دارای سندرم آنتی‌بادی ضد فسفولیپید اولیه هستند (فصل ۳).
- **تظاهرات عصبی روانی SLE** به آنتی‌بادی‌هایی نسبت داده می‌شود که از سد خونی مغزی گذشته و با نورون‌ها یا گیرنده‌های انتقال دهنده‌های عصبی مختلف واکنش می‌دهند. اما، در تمام موارد این موضوع ثابت نشده است و مکانیسم‌های با دخالت فاکتورهای ایمنی دیگر مانند سیتوکین‌ها نیز زمینه‌ساز اختلال عملکرد شناختی و دیگر ناهنجاری‌های CNS مرتبط با SLE می‌باشند.

ریخت‌شناسی

تغییرات ریخت‌شناسی در SLE بسیار متنوع است. میزان شیوع درگیری هر عضو در جدول ۹-۵ نشان داده شده است. شاخص‌ترین ضایعات، ناشی از رسوب کمپلکس ایمنی در عروق خونی، کلیه‌ها، بافت همبند و پوست است.

عروق خونی: یک واسکولیت نکروزان حاد که مویرگ‌ها، آرتریول‌ها و شریان‌های کوچک را گرفتار می‌کند، ممکن است در هر بافتی دیده شود. آرتریت منجر به نکروز فیبرینوئید دیوارهای عروقی می‌شود. در مراحل مزمن، رگ‌ها دچار افزایش ضخامت فیبروز به همراه تنگی مجرا می‌شوند.

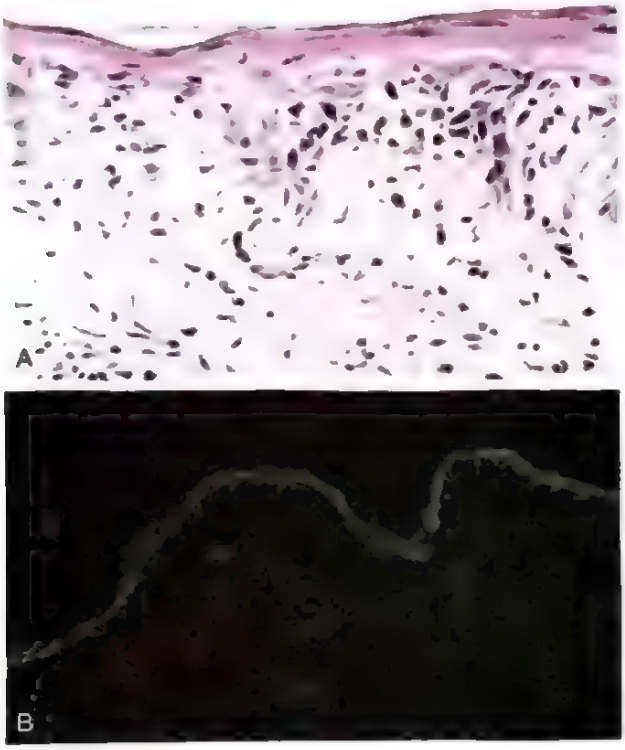
کلیه: تا ۵۰٪ بیماران مبتلا به SLE دارای درگیری بالینی قابل توجه در کلیه می‌باشند؛ کلیه اگر که با میکروسکوپ الکترونی و ایمونوفلورسانس بررسی شود، تقریباً همیشه شواهدی از اختلال را نشان می‌دهد. درگیری کلیوی شامل انواعی می‌باشد که همگی ناشی از رسوب کمپلکس‌های ایمنی درون گلومرول‌ها می‌باشند. نفریت لوپوسی در فصل ۱۲ که بیماری‌های کلیه بحث می‌شوند، توصیف خواهد شد.

پوست. اریتم مشخصی صورت را در طول پل بینی و گونه‌ها (**راش پروانه‌ای**) تقریباً در ۵۰٪ بیماران مبتلا می‌کند، اما یک راش مشابهی همچنین در اندام‌ها و تنه ممکن است مشاهده شود. کهیر، تاول، ضایعات ماکولوپاپولار و زخم نیز رخ می‌دهند. مواجهه با نور خورشید موجب القا یا تشدید این اریتم می‌شود. از نظر بافت‌شناسی، نواحی مبتلا

جدول ۹-۵. تظاهرات بالینی و پاتولوژیک لوپوس اریتماتوز سیستمیک

تظاهر بالینی	شیوع در بیماران (٪)
خونی	۱۰۰
آرتریت، آرترالژیا یا میالژیا	۸۰-۹۰
پوست	۸۵
تب	۵۵-۸۵
خستگی	۸۰-۱۰۰
کاهش وزن	۶۰
کلیوی	۵۰-۷۰
عصبی روانی	۲۵-۳۵
پلوریت	۴۵
پریکاردیت	۲۵
گوارشی	۲۰
پدیدهٔ رینود	۱۵-۴۰
چشمی	۵-۱۵
نوروپاتی محیطی	۱۵

درصدها تقریبی هستند و ممکن است براساس سن و نژاد تغییر کنند.



شکل ۲۱-۵. لوپوس اریتماتوز سیستمیک در پوست. (A) مقطع رنگ‌آمیزی شده با H&E دژنراسیون میعانی لایه بازال اپیدرم و ادم در محل اتصال درم به اپی‌درم را نشان می‌دهد. (B) یک میکروگراف ایمونوفلورسنت رنگ‌آمیزی شده برای IgG، رسوبات ایمونوگلوبین را در محل اتصال درم به اپی‌درم نشان می‌دهد.

دژنراسیون واکوئلی لایه بازال اپیدرم را نشان می‌دهند (**شکل ۲۱A-۵**). در درم، ادم متغیر و التهاب دور عروقی وجود دارد. واسکولیت همراه با نکروز فیبرینوئید غالب است. میکروسکوپ ایمونوفلورسنت رسوبات Ig و کمپلمان را در طول پیوستگاه درم- اپی‌درم نشان می‌دهد (**شکل ۲۱B-۵**)؛ همچنین این رسوبات در پوست سالم نیز ممکن است وجود داشته باشند. این یافته، ویژگی تشخیصی SLE نیست و گاهی اوقات در اسکلرودرما و درماتومیوزیت قابل مشاهده است.

مفاصل. درگیری مفاصل معمولاً یک سینوویت غیرتخریبی با تغییر شکل اندک است که برخلاف آرتریت روماتوئید می‌باشد.

دستگاه اعصاب مرکزی. واسکولیت قابل توجه بندرت وجود دارد. در عوض، انسداد غیرالتهابی عروق کوچک ناشی از تکثیر اینتما گاهی اوقات مورد توجه قرار می‌گیرد که می‌تواند ناشی از تخریب اندوتلیالی حاصل از اتوآنتی‌بادی‌ها یا کمپلکس‌های ایمنی باشد.

پریکاردیت و درگیری دیگر حفرات سروزی. التهاب غشاهای پوشانندهٔ سروزی ممکن است حاد، تحت حاد یا مزمن باشد. در طول فاز حاد، سطوح مزوتلیال گاهی اوقات توسط اگزودای فیبرینی پوشیده می‌شوند. بعدها این سطوح ضخیم، مات و پوشیده از بافت همبندی زبر می‌شوند که منجر به انسداد نسبی یا کامل حفرهٔ سروزی می‌شوند. افیوژن‌های جنبی و پریکاردی حضور دارند.

درگیری دستگاه قلبی عروقی. به صورت آسیب به هر کدام از لایه‌های قلبی تظاهر می‌یابند. در بررسی بافت‌شناسی، درگیری پریکاردیال در ۵۰٪ بیماران حضور دارد. میوکاردیت کمتر شایع است و موجب تاکی‌کاردی در حالت استراحت و ناهنجاری‌های الکتروکاردیوگرافی می‌شود. **اندوکاردیت دریچه‌ای** (اندوکاردیت "لیبمن - ساکس") پیش از استفادهٔ گسترده از استروئیدها، شایع‌تر بود. این اندوکاردیت غیرعفونی و استریل، به صورت رسوبات زگیل شکل منفرد یا متعدد ۱ تا ۳ میلی‌متری است که به صورت مشخص ممکن است بر روی هر یک از سطوح دریچه‌های

شکل ۳-e۵. اندوکاردیت لیمن ساکس دریچه میترال در لوپوس اریتماتوز. وژتاسیون‌های چسبیده به حاشیهٔ لت‌های دریچهٔ ضخیم شده با *پیکان‌ها* نشان داده شده‌اند.

قلبی تشکیل شود (شکل ۳-e۵). به طور مقایسه‌ای، وژتاسیون‌ها در اندوکاردیت عفونی بزرگتر هستند، در حالی که در بیماری روماتیسم قلبی (فصل ۹) کوچکتر هستند و به خطوط بسته‌شدن لت‌های دریچه‌ها محدود می‌شوند. بیماری ایسکمیک قلبی یک علت عمده مرگ و میر است.

طحال. اسپلنومگالی، ضخیم‌شدن کپسول و هیپرپلازی فولیکولار ویژگی‌های شایع هستند. شریان‌های پنی‌سیلیاری[1] مرکزی طحال، هیپرپلازی سلول عضلانی صاف و انتیمای متحدالمرکز را نشان می‌دهند که **ضایعات پوست پیازی**[2] را ایجاد می‌کند.

ریه‌ها. علاوه بر پلوریت و افیوژن‌های جنبی همراه، در برخی موارد ریه‌ها توسط فیبروز بینابینی مزمن و افزایش فشارخون ریوی ثانویه، عارضه‌دار می‌شوند.

بافت‌ها و اندام‌های دیگر. گره‌های لنفی به دلیل هیپرپلازی فولیکول‌های سلول B بزرگ می‌شوند یا حتی لنفادنیت نکروزان را به دلیل واسکولیت نشان می‌دهند.

تظاهرات بالینی. SLE یک بیماری چندسیستمی بسیار متنوع است و تشخیص آن بسته به مجموعه‌ای از یافته‌های بالینی، سرولوژی و ریخت‌شناسی است. این بیماری ممکن است شروعی حاد یا بی‌سر و صدا داشته باشد. اغلب، بیمار یک خانم جوان با تمام یا برخی از ویژگی‌های ریز است؛ یک راش پروانه‌ای در صورت، تب، درد بدون تغییرشکل در یک یا تعداد بیشتری مفصل، درد قفسه سینهٔ پلوریتیک و حساسیت به نور. با این وجود، در بسیاری از بیماران، تظاهر بیماری پیچیده و خفیف است و دارای اشکالی مانند تب با علت ناشناخته، یافته‌های ادراری غیرطبیعی یا بیماری مفصل می‌باشد که قابل اشتباه با آرتریت روماتوئید یا تب روماتیسمی است. ANAs ژنریک که با روش‌های ایمونوفلورسنس شناسایی می‌شوند در تقریباً ۱۰۰٪ بیماران یافت می‌شوند، اما اختصاصی بیماران مبتلا به SLE نمی‌باشند. در حالی که آنتی‌بادی علیه DNA دورشته‌ای برای لوپوس اختصاصی است. درگیری کلیوی ممکن است انواعی از یافته‌ها از جمله هماچوری، کست‌های RBC، پروتئینوری و سندرم نفروتیک را ایجاد کند (فصل ۱۲). آنمی یا ترومبوسیتوپنی تظاهرات معمول در برخی بیماران هستند و ممکن است مشکلات بالینی غالب باشند. در سایر بیماران، تظاهرات عصبی روانی از جمله سایکوز یا تشنج یا بیماری شریان کرونری ممکن است غالب باشد. عفونت‌ها نیز شایع هستند، که این امر احتمالاً به دلیل اختلال عملکرد ایمنی که زمینهٔ SLE است به علاوهٔ درمان با داروهای سرکوبگر ایمنی می‌باشد.

سیر بالینی SLE متغیر و غیرقابل پیش‌بینی است. موارد حاد نادر منجر به مرگ در عرض چند هفته تا چند ماه می‌شوند. اغلب، با درمان‌های مناسب، SLE یک سیر عودکننده و بهبود یابنده را در طول سال‌ها یا دهه‌ها طی می‌کند. در طول فاز حاد، افزایش تشکیل کمپلکس‌های ایمنی منجر به فعال‌شدن کمپلمان می‌شود که اغلب منجر به کاهش سطح کمپلمان خون گردد. عود بیماری، معمولاً با کورتیکواستروئیدها یا دیگر داروهای سرکوبگر ایمنی درمان می‌شوند. حتی بدون درمان، در برخی از بیماران، بیماری به مدت چندین سال دارای یک سیر آرام می‌باشد و با یک سری تظاهرات نسبتاً خفیف از جمله تغییرات پوستی و هماچوری خفیف همراه است. میزان بقای کلی ۵ ساله و ۱۰ ساله تقریباً به ترتیب ۹۰٪ و ۸۰٪ است. شایع‌ترین دلایل مرگ، نارسایی کلیوی و عفونت‌های اضافه شونده است.

1- Penicilliary artery
2- Orion skin lesion

بیماری شریان کرونری به صورت آنژین یا انفارکتوس قلبی نیز تبدیل به یک علت مهم و در حال افزایش مرگ شده است. بیماران جوان با دوره طولانی بیماری و به خصوص آنهایی که با استروئیدها درمان می‌گردند، بیشتر از همه دچار این عارضه می‌گردند. پاتوژنز تصلب شرایین کرونری پیشرونده مشخص نیست ولی احتمالاً چندعاملی است. فاکتورهای خطر تصلب شرایین[1] که شامل فشارخون، چاقی و هیپرلیپیدمی است، در مبتلایان به SLE بیشتر از جمعیت عادی دیده می‌شود. به علاوه، کمپلکس‌های ایمنی و آنتی‌فسفولیپید آنتی‌بادی‌ها ممکن است باعث آسیب سلول‌های اندوتلیال شوند و تصلب شرایین را ایجاد کنند.

همان‌طور که پیشتر گفته شد، درگیری پوست همراه با بیماری چندسیستمیک نسبتاً شایع است. بخش‌های بعدی توصیف دو سندرمی است که در آنها درگیری جلدی ویژگی انحصاری یا بسیار برجسته بیماری است.

لوپوس اریتماتوز دیسکوئید مزمن و لوپوس اریتماتو جلدی تحت حاد

لوپوس اریتماتوز دیسکوئید مزمن بیماری است که در آن تظاهرات پوستی مشابه SLE است، اما تظاهرات عمومی نادر هستند. این بیماری با حضور پلاک‌های پوستی دارای حاشیهٔ برجستهٔ قرمزرنگ اغلب در صورت و سر مشخص می‌شود که درجات متغیری از ادم، اریتم، افزایش پیگمانتاسیون، پوسته‌ریزی، برآمدگی‌های فولیکولی و آتروفی پوست را نشان می‌دهند. این بیماری معمولاً پس از سال‌ها در ۵٪ تا ۱۰٪ بیماران، به SLE پیشرفت می‌کند. به طور معکوس، برخی از بیماران مبتلا به SLE ممکن است دارای ضایعات دیسکوئید برجسته در پوست باشند. تقریباً ۳۵٪ بیماران دارای تست مثبت برای ANA ژنریک می‌باشند، اما آنتی‌بادی‌هایی علیه DNA دورشته‌ای بندرت حضور دارند. مطالعات ایمونوفلورسنس نمونه‌های بیوپسی پوست، رسوب Ig و C3 را در پیوستگاه درم-اپی‌درم نشان می‌دهند که مشابه با SLE است.

واژهٔ لوپوس اریتماتوز جلدی تحت حاد[2] به گروهی اطلاق می‌شود که بین SLE و لوپوس اریتماتوز محدود به پوست قرار دارند. راش پوستی در این بیماری، گسترده و سطحی است. اکثر بیماران دارای علائم سیستمیک خفیف مشابه با SLE هستند.

لوپوس اریتماتوز ناشی از دارو

یک سندرم شبه SLE در بیمارانی که انواعی از داروها را دریافت می‌کنند از جمله هیدرالازین، پروکاینامید، ایزونیازید و D-پنی‌سیلامین، ایجاد می‌شود. به طور جالبی، درمان ضد TNF که در آرتریت روماتوئید و دیگر بیماری‌های خودایمنی مؤثر است، همچنین می‌تواند موجب لوپوس ناشی از دارو شود. بسیاری از این داروها توأم با تشکیل ANAs هستند، به ویژه آنتی‌بادی‌های اختصاصی علیه هیستون‌ها. این بیماری پس از قطع داروی مسبب رفع می‌شود.

آرتریت روماتوئید و بیماری‌های مرتبط

آرتریت روماتوئید یک بیماری خودایمن است که اساساً مفاصل را درگیر می‌کند، اما ممکن است بافت‌های خارج مفصلی را نیز درگیر کند مانند پوست، عروق خونی، ریه‌ها و قلب. از آنجایی که تظاهرات اصلی این بیماری در مفاصل هستند این بیماری در فصل ۱۹ مورد بحث قرار می‌گیرد.

آرتریت همچنین در همراهی با انواع دیگری از بیماری‌های ایمنی مثل پسوریازیس (فصل ۱۹) هم دیده می‌شود. اسپوندیلوآرتریت عمدتاً مفاصل ستون مهره‌های گردنی را درگیر می‌کند و بیشتر سرونگاتیو است. آرتریت رآکتیو نوعی از اسپوندیلوآرتریت است که بعد از عفونت، به طور مثال عفونت مجاری ادراری، رخ می‌دهد.

سندرم شوگرن

سندرم شوگرن یک بیماری مزمن است که با چشمان خشک (کراتوکونژونکتیویت سیکا) و دهان خشک (گزروستومی) حاصل از تخریب غدد اشکی و بزاقی با واسطهٔ ایمنی مشخص می‌شود. این بیماری به صورت یک اختلال جداگانه (شکل اولیه) رخ می‌دهد که همچنین سندرم سیکا[3] نامیده می‌شود، اما حدود ۶۰٪ موارد در ارتباط با بیماری خودایمنی دیگر (شکل ثانویه) رخ می‌دهد. آرتریت روماتوئید شایع‌ترین اختلال همراه با این بیماری است، در حالی که بیماران دیگر دارای SLE، پلی‌میوزیت، اسکلروز سیستمیک، واسکولیت، بیماری بافت همبند مختلط یا بیماری تیروئید خودایمن می‌باشند.

غدد بزاقی و اشکی به طور مشخصی ارتشاح لنفوسیتیک متراکمی را نشان می‌دهند که اساساً شامل سلول‌های T یاریگر

1- Atherosclerosis
2- Subacute cutaneous lupus erythematosus
3- Sicca syndrome

CD4+ فعال و تعدادی سلول‌های B از جمله پلاسماسل‌ها می‌باشند. مطالعات سرولوژیک، غالباً اتوآنتی‌بادی‌ها را نشان می‌دهند. آنتی‌بادی‌هایی علیه دو آنتی‌ژن ریبونوکلئوپروتئین SS-A (Ro) و SS-B (La) (**جدول ۸-۵ را مشاهده کنید**)، می‌توانند در ۹۰٪ بیماران از طریق تکنیک‌های حساس شناسایی شوند. تیترهای بالای آنتی‌بادی‌های علیه SS-A با شروع زودرس بیماری، دوره بیماری طولانی‌تر و تظاهرات خارج غده‌ای مانند واسکولیت جلدی، نفریت و فیبروز ریه همراه هستند. این اتوآنتی‌بادی‌ها همچنین در درصد کمی از بیماران مبتلا به SLE وجود دارند و بنابراین برای سندرم شوگرن تشخیصی محسوب نمی‌شوند. به علاوه، حدود ۷۵٪ بیماران دارای فاکتور روماتوئید هستند (یک آنتی‌بادی واکنش دهنده با IgG خودی) و ۵۰ تا ۸۰٪ بیماران دارای ANAs می‌باشند.

پاتوژنز. پاتوژنز سندرم شوگرن نامشخص است، اما بررسی پاتولوژی و سرولوژی، به علاوهٔ ارتباط هر چند ضعیف با آلل‌های HLA خاص، همگی اشاره به فعال‌شدن سلول‌های B و T خودواکنشگر دارند. عامل آغاز کننده ممکن است یک عفونت ویروسی غدد بزاقی باشد که موجب مرگ موضعی سلول و آزادشدن آنتی‌ژن‌های خودی بافت می‌شود. در افرادی که از نظر ژنتیکی حساس هستند، سلول‌های B و CD4+ T اختصاصی برای این آنتی‌ژن‌های خودی، می‌توانند از تحمل فرار کنند و در واکنش‌های ایمنی شرکت کنند که منجر به تخریب بافتی و در نهایت فیبروز می‌شوند. با این وجود، نقش سیتوکین‌های خاص یا زیرگروه‌های سلول T و ماهیت اتوآنتی‌ژن‌های شناخته شده توسط این لنفوسیت‌ها، ناشناخته باقی مانده است.

ریخت‌شناسی

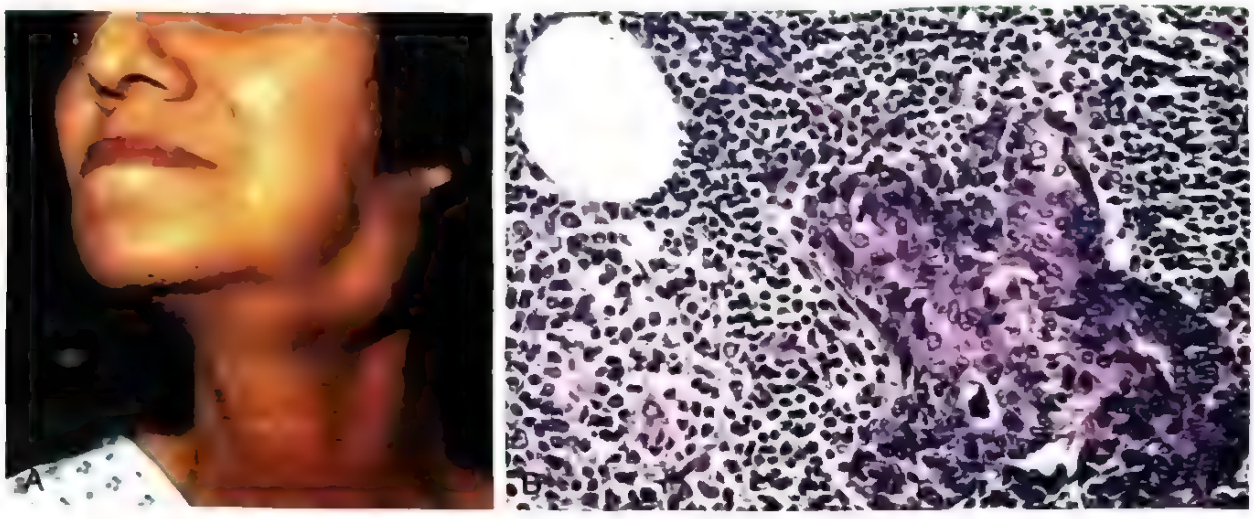
غدد بزاقی و اشکی اهداف اصلی این بیماری هستند، اما دیگر غدد برون‌ریز از جمله غدد پوشانندهٔ مجراهای تنفسی و گوارشی و واژن نیز ممکن است مبتلا شوند. ابتدایی‌ترین یافتهٔ بافت‌شناسی در هر دو غدد بزاقی اصلی و فرعی، ارتشاح لنفوسیتی اطراف مجاری و اطراف عروقی است. در نهایت با گذشت زمان، این ارتشاح لنفوسیتی گسترده می‌شود (**شکل ۲۲-۵**) و در غدد بزاقی بزرگتر، فولیکول‌های لنفاوی دارای مراکز زایگر قابل مشاهده هستند. سلول‌های اپی‌تلیال پوشانندهٔ این مجراها ممکن است هیپرپلاستیک شوند و موجب انسداد مجراها گردند. در ادامه، آتروفی آسینی‌ها، فیبروز و هیالینه‌شدن وجود دارد؛ در مراحل بعدی، این پارانشیم آتروفی شده و با چربی جایگزین می‌شود. در برخی موارد، ارتشاح لنفوئیدی ممکن است به حدی شدید باشد که ظاهری شبیه به لنفوم ایجاد کند. در حقیقت، این بیماران در معرض خطر بالایی برای ابتلا به لنفوم سلول B در غده بزاقی و دیگر مناطق خارج گره لنفاوی می‌باشند (فصل ۱۰). این یافته‌های هیستولوژی اختصاصی یا تشخیصی نیستند و مشابه با سیالوآدنیت مزمن ناشی از انسداد مجاری به دلیل سنگ‌ها می‌باشند.

فقدان اشک منجر به خشک‌شدن اپی‌تلیوم قرنیه می‌شود که ملتهب شده و دچار خوردگی و زخم می‌شود؛ مخاط دهان آتروفی می‌شود که با التهاب و ایجاد شقاق و زخم‌شدن همراه است و همچنین خشک‌شدن و تشکیل دلمه در بینی می‌تواند منجر به زخم‌شدن و حتی سوراخ‌شدن تیغه بینی گردد.

خصوصیات بالینی. بیشترین شیوع سندرم شوگرن در زنان بین ۵۰ و ۶۰ سالگی رخ می‌دهد. همان‌طور که انتظار می‌رود، علائم بیماری عمدتاً ناشی از تخریب التهابی غدد برون‌ریز است. کراتوکونژونکتیویت موجب تاری دید، احساس سوزش، خارش و همچنین ایجاد ترشحات غلیظ می‌گردد که در کیسهٔ ملتحمه تجمع می‌کنند. گزروستومی (خشکی دهان) منجر به سختی در بلع غذاهای جامد، کاهش احساس مزه، ترک‌خوردگی و ایجاد شقاق‌هایی در دهان و خشکی مخاط دهانی می‌شود. بزرگ‌شدن غدهٔ پاروتید در نیمی از بیماران وجود دارد؛ خشکی مخاط بینی، خونریزی از بینی، برونشیت راجعه و پنومونیت از علائم دیگر هستند. تظاهرات بیماری خارج غده‌ای در یک سوم بیماران مشاهده می‌شوند و شامل سینوویت، فیبروز ریوی و نوروپاتی محیطی می‌باشند. برخلاف SLE، ضایعات گلومرولی در سندرم شوگرن نادر هستند. اما نقایص عملکرد توبولار از جمله اسیدوز توبولی کلیوی، اوریکوزوری و فسفاتوری اغلب مشاهده می‌شوند و توأم با نفریت توبولواینترستیشیال می‌باشند (فصل ۱۲).

اسکلروز سیستمیک (اسکلرودرمی)

اسکلروز سیستمیک (SS) یک اختلال ایمونولوژیک است که با فیبروز بیش از حد در بافت‌های متعدد، بیماری عروقی انسدادی و شواهدی از خودایمنی و اساساً تولید



شکل ۲۲-۵. سندرم شوگرن. (A) بزرگ‌شدن غده بزاقی. (B) ارتشاح شدید لنفوسیتی و پلاسماسل با هیپرپلازی اپی‌تلیال مجرا در یک غده بزاقی.

اتوآنتی‌بادی‌های متعدد مشخص می‌شود. اگرچه واژهٔ اسکلرودرما در طب بالینی بکار می‌رود، اما نام اسکلروز سیستمیک ترجیح داده می‌شود، زیرا فیبروز بیش از حد در اندام‌های متعدد مشاهده می‌شود. درگیری جلدی تظاهر اولیهٔ معمول است و در نهایت تقریباً در ۹۵٪ موارد ظاهر می‌شود، اما درگیری احشایی، شامل دستگاه گوارشی، ریه‌ها، کلیه‌ها، قلب و عضلات اسکلتی عامل اکثر موارد ناخوشی و مرگ و میر می‌باشند. بیماری محدود به پوست، همچنین اسکلرودرمای موضعی نامیده می‌شود.

اسکلروز سیستمیک به دو گروه براساس سیر بالینی آن تقسیم می‌شود:

- اسکلروز سیستمیک منتشر، که با درگیری وسیع و ابتدایی پوست همراه با پیشرفت سریع و درگیری احشایی زودرس مشخص می‌شود.
- اسکلروز سیستمیک محدود با درگیری نسبتاً خفیف پوست که اغلب محدود به‌انگشتان و صورت است. درگیری احشاء اغلب دیرتر رخ می‌دهد. این حالت به دلیل ویژگی‌های شایع کلسینوز، پدیدهٔ رینود، اختلال حرکت مری، اسکلروداکتیلی و تلانژکتازی سندرم *CREST* نامیده می‌شود.

پاتوژنز. **علت اسکلروز سیستمیک ناشناخته است، اما این بیماری احتمالاً ناشی از سه فرایند مرتبط با هم است که عبارتند از پاسخ‌های خودایمنی، تخریب عروقی و رسوب کلاژن.**

- **خودایمنی.** چنین فرض می‌شود که سلول‌های CD4+ T که به آنتی‌ژن ناشناخته‌ای پاسخ می‌دهند، در پوست تجمع‌می‌یابند و سیتوکین‌هایی را آزاد می‌کنند که سلول‌های التهابی و فیبروبلاست‌ها را فعال می‌کنند. سیتوکین‌های متعدد، از جمله IL-13 تولید شده توسط سلول‌های Th2 و TGF-β تولید شده توسط ماکروفاژهایی که از مسیر آلترناتیو فعال شده‌اند و انواع دیگر سلول‌ها، سنتز کلاژن و پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی را در فیبروبلاست‌ها تحریک می‌کنند. وجود آنتی‌بادی‌های خودی مختلف، به خصوص ANAs، اطلاعات تشخیصی و مرتبط با پیش‌آگهی فراهم می‌سازد. شواهدی وجود ندارد که این آنتی‌بادی‌ها فیبروز را تحریک می‌کنند.
- **تخریب عروقی.** بیماری عروق ریز به طور ثابتی در ابتدای دورهٔ اسکلروز سیستمیک حضور دارد. هر چند، علت آسیب عروقی شناخته نشده است؛ ممکن است آسیب عروقی رویداد آغازین یا نتیجهٔ التهاب مزمن باشد، که همراه با واسطه‌های آزاد شده توسط سلول‌های التهابی موجب تخریب اندوتلیوم عروق ریز می‌شوند. چرخه‌های تکراری آسیب اندوتلیال و به دنبال آن تجمع پلاکتی، منجر به رهاشدن فاکتورهای پلاکتی و اندوتلیالی (از جمله PDGF، TGFβ) می‌شوند که تکثیر اندوتلیال و فیبروز انتیما و دور عروقی را القا می‌کنند. در نهایت، تنگ‌شدن وسیع عروق ریز، منجر به آسیب ایسکمیک و تشکیل اسکار می‌گردد. عروق ریوی غالباً مبتلا می‌شوند و

افزایش فشار خون ریوی یک عارضهٔ جدی این بیماری است.

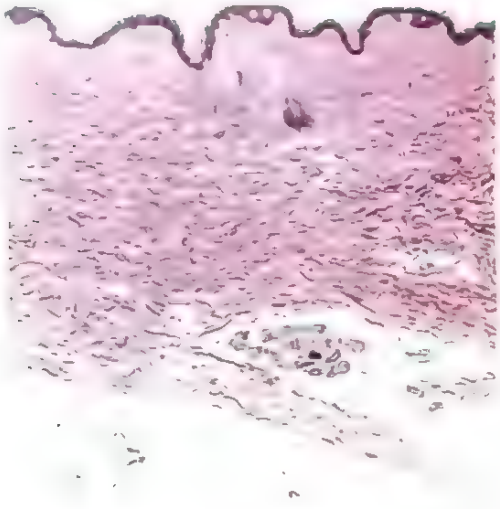
- **فیبروز.** فیبروز پیشروندهٔ مشخصهٔ این بیماری، نتیجهٔ اختلالات متعدد است که عبارتند از: تجمع ماکروفاژهایی که از راه آلترناتیو فعال شده‌اند، فعالیت سیتوکین‌های فیبروژنیک که توسط لکوسیت‌های ارتشاحی تولید شده‌اند، افزایش پاسخدهی فیبروبلاست‌ها به این سیتوکین‌ها و تشکیل اسکار به دنبال تخریب ایسکمیک ناشی از ضایعات عروقی.

ریخت‌شناسی

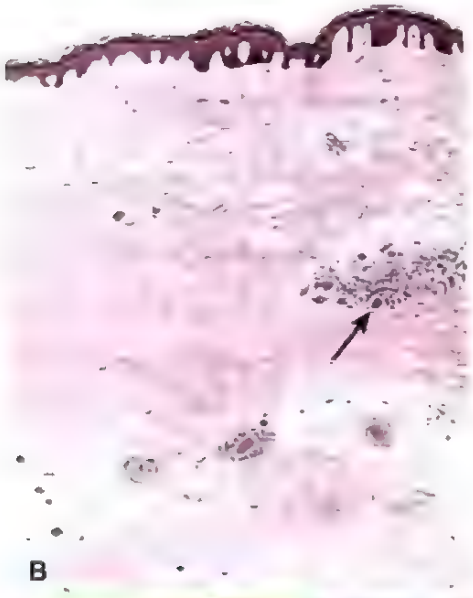
در اسکلروز سیستمیک، برجسته‌ترین تغییرات در پوست، دستگاه گوارشی، سیستم عضلانی اسکلتی و کلیه رخ می‌دهد، اما ضایعات اغلب در عروق خونی، قلب، ریه‌ها و اعصاب محیطی نیز وجود دارند.

پوست. اکثر بیماران دارای فیبروز منتشر پوست و آتروفی توأم می‌باشند که معمولاً در انگشتان و بخش‌های دیستال اندام‌های فوقانی شروع می‌شود و به نواحی پروگزیمال بازو، شانه‌ها، گردن و صورت امتداد می‌یابد. ادم و ارتشاح اطراف عروقی شامل سلول‌های CD4+ T همراه با تورم و دژنراسیون رشته‌های کلاژن که به رنگ ائوزینوفیلی در می‌آیند، مشاهده می‌شوند. مویرگ‌ها و شریان‌های کوچک (۱۵۰ تا ۵۰۰ μ قطر) ضخیم‌شدن غشای پایه، تخریب اندوتلیال و انسداد نسبی را نشان می‌دهند. با پیشرفت بیماری، افزایش فیبروز درم وجود دارد که به سختی به ساختارهای زیرجلدی متصل می‌شود. فیبروز اغلب توأم با نازک‌شدن اپیدرم، از دست رفتن Rete Regesها، آتروفی ضمائم درم و ضخیم‌شدن هیالینهٔ جدار آرتریول‌ها و مویرگ‌های درم است (**شکل ۲۳B-۵**). کلسیفیکاسیون زیرجلدی به ویژه در بیماران مبتلا به سندرم CREST ایجاد می‌شود. در مراحل پیشرفته، انگشتان ظاهر باریک و چنگالی‌شکل می‌گیرند ودارای حرکت محدود مفصل هستند و صورت سفت شده و تبدیل به یک ماسک نقاشی شده می‌شود. از دست رفتن خونرسانی، منجر به زخم‌های جلدی و تغییرات آتروفی (**شکل ۲۳C-۵**) یا حتی قطع خودبخودی بندهای انتهایی انگشتان می‌شود.

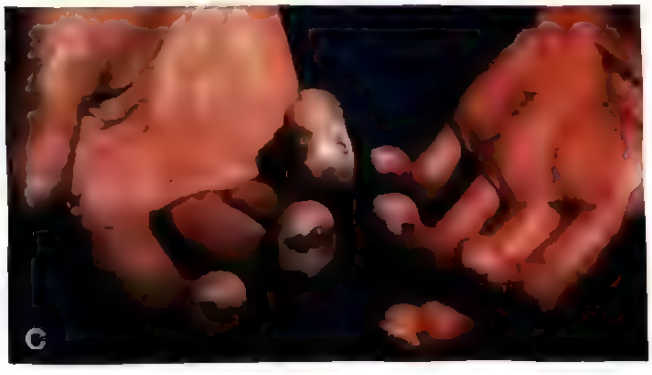
دستگاه گوارش. دستگاه گوارش تقریباً در ۹۰٪ بیماران مبتلا می‌شود. آتروفی پیشرونده و جایگزینی فیبروز



A



B



C

شکل ۲۳-۵. اسکلروز سیستمیک. (A) پوست طبیعی. (B) بیوپسی پوست بیمار مبتلا به اسکلروز سیستمیک. به رسوب بیش از حد کلاژن متراکم در درم، عدم حضور ضمائم پوستی (مثل فولیکول‌های مو) و کانون‌های التهاب *(پیکان)* توجه کنید. (C) فیبروز زیرجلدی شدید موجب عدم تحرک انگشتان می‌شود که یک دفرمیتی جمع‌کنندهٔ چنگالی‌شکل را ایجاد می‌کند. عدم خونرسانی موجب زخم‌های جلدی می‌شود.

لایه عضلانی در هر سطحی از دستگاه گوارش ایجاد می‌شود، اما در مری بسیار شدیدتر است. دو سوم تحتانی مری اغلب مبتلا به یک عدم انعطاف‌پذیری شبه‌لاستیکی می‌شود. همچنین اختلال عملکرد اسفنکتر تحتانی مری منجر به رفلاکس معدی مری و عوارض آن از جمله متاپلازی بارت[1] (فصل ۱۳) و تنگی می‌شود. مخاط نازک می‌شود و ممکن است دچار زخم شود و همچنین کلاژن‌دارشدن بیش از حد لامینا پروپریا و زیرمخاط وجود دارد. از دست رفتن ویلی و میکروویلی در روده باریک، موجب سندرم سوءجذب می‌گردد.

سیستم عضلانی اسکلتی. التهاب سینوویوم توأم با هیپرتروفی سینوویوسیت در مراحل ابتدایی شایع است؛ فیبروز در ادامه رخ می‌دهد. این تغییرات مشابه آرتریت روماتوئید هستند، اما تخریب مفصل در اسکلروز سیستمیک شایع نیست. در زیر گروه کوچکی از بیماران (تقریباً ۱۰٪)، میوزیت التهابی، ممکن است ایجاد شود.

کلیه‌ها. اختلالات کلیوی در دو سوم بیماران رخ می‌دهد. برجسته‌ترین ضایعات از نوع عروقی هستند. شریان‌های بین لوبولی ضخیم‌شدن انتیما را نشان می‌دهند، که در نتیجهٔ رسوب مادهٔ موسینی حاوی گلیکوپروتئین‌ها و موکوپلی‌ساکاریدهای اسیدی و همچنین تکثیر متحدالمرکز سلول‌های انتیما می‌باشند. این تغییرات مشابه تغییرات افزایش فشارخون بدخیم است، اما در اسکلروز سیستمیک این تغییرات محدود به عروق با قطر ۱۵۰ تا ۵۰۰ میکرونی است و همیشه همراه با افزایش فشارخون نمی‌باشد. اما، افزایش فشار خون در ۳۰٪ بیماران رخ می‌دهد و در آنها تغییرات عروقی بیشتر مشهودند و اغلب توأم با نکروز فیبرینوئید آرتریول‌ها هستند که منجر به ترومبوز و انفارکتوس می‌شوند. چنین بیمارانی اغلب در اثر نارسایی کلیوی می‌میرند، که تقریباً ۵۰٪ مرگ‌ها را شامل می‌شود. هیچگونه تغییرات گلومرولی اختصاصی وجود ندارد.

ریه‌ها. ریه‌ها در بیش از ۵۰٪ موارد مبتلا می‌شوند. این درگیری به صورت افزایش فشار خون ریوی و فیبروز بینابینی تظاهر می‌یابد. اسپاسم عروق ریوی به دنبال اختلال عملکرد اندوتلیوم، در پاتوژنز افزایش فشار خون ریوی مهم است. فیبروز ریوی در صورتی که وجود داشته باشد، غیرقابل افتراق از فیبروز ریوی ایدیوپاتیک می‌باشد (فصل ۱۱).

قلب. پریکاردیت همراه با افیوژن، فیبروز میوکارد و ضخیم‌شدن آرتریول‌های داخل میوکاردی در یک سوم بیماران رخ می‌دهد. به دلیل این تغییرات در ریه، هیپرتروفی بطن راست و نارسایی بطن راست (کورپولمونال) غالباً وجود دارد.

خصوصیات بالینی. اسکلروز سیستمیک با نسبت زن به مرد ۳ به ۱ و اوج بروز در گروه سنی ۵۰ تا ۶۰ رخ می‌دهد. اگرچه اسکلروز سیستمیک دارای ویژگی‌های مشترک با SLE، آرتریت روماتوئید (فصل ۱۹) و پلی‌میوزیت (فصل ۲۰) است، از طریق تغییرات جلدی قابل توجه به ویژه ضخیم‌شدن پوست قابل افتراق است. پدیدهٔ رینود ناشی از انقباض عروقی اپیزودیک شریان‌ها و شریانچه‌های نواحی انتهایی، تقریباً در تمام بیماران مشاهده می‌شود و در ۷۰٪ موارد پیش از علائم دیگر بروز می‌یابد. رسوب پیشروندهٔ کلاژن در پوست منجر به افزایش سفتی پوست به ویژه در دستان می‌شود که در نهایت با عدم تحرک کامل مفاصل همراه است. حلقه‌های مویرگی بستر ناخن در ابتدای بیماری بهم می‌ریزد و سپس ناپدید می‌شود. دیسفاژی به دلیل فیبروز مری و متعاقباً کاهش حرکت آن است که در بیش از ۵۰٪ بیماران رخ می‌دهد. در نهایت، فیبروز دیوارهٔ مری منجر به آتونی (فقدان تونوس عضلانی) و اتساع مری به ویژه در بخش انتهایی آن می‌گردد. درد شکمی، انسداد روده‌ای یا سندرم سوءجذب بیانگر درگیری روده باریک است. دشواری‌های تنفس ناشی از فیبروز ریوی منجر به اختلال عملکرد قلب راست می‌شود و فیبروز میوکارد ممکن است موجب آریتمی یا نارسایی قلبی شود. پروتئینوری در ۳۰٪ بیماران رخ می‌دهد، اما بندرت به اندازه‌ای شدید است که موجب سندرم نفروتیک شود. وخیم‌ترین تظاهر بیماری، افزایش فشارخون بدخیم است که با ایجاد نارسایی کلیوی همراه می‌باشد، (فصل ۱۲) ولی در غیاب آن، پیشرفت بیماری آهسته است. در اکثر بیماران، این بیماری با سرعت ثابتی در طول چندین سال پیشرفت می‌کند، اگرچه، طول عمر بیمار با درمان بهتر عوارض افزایش می‌یابد. از آنجایی که درمان عوارض کلیوی بهبود یافته است، عوارض ریوی و قلبی تبدیل به علت اصلی مرگ شده‌اند.

تقریباً تمام بیماران دارای ANAs هستند که با انواع مختلفی از آنتی‌ژن‌های هسته‌ای واکنش می‌دهد (**جدول ۸-۵ را مشاهده کنید**). دو نوع ANAs به شدت در ارتباط با اسکلروز

1- Barret metaplasia

سیستمیک هستند، یک مورد آن علیه DNA توپوایزومراز ۱ (آنتی‌بادی Scl-70) است که بسیار اختصاصی است و همراه با احتمال بیشتر فیبروز ریوی و بیماری عروق محیطی است. مورد دیگر، یک آنتی‌بادی ضد سنترومر است که توأم با احتمال بیشتر سندرم CREST است. بیماران مبتلا به این سندرم، نسبتاً دارای بیماری پوستی محدودی هستند که اغلب محدود به انگشتان، ساعد و صورت هستند و دارای کلسیفیکاسیون زیرجلدی می‌باشند. درگیری احشاء از جمله ضایعات مری و افزایش فشارخون ریوی ممکن است اصلاً بروز نکند و یا در اواخر بیماری رخ دهد. به طور کلی، این بیماران، بیشتر از بیماران مبتلا به اسکلروز سیستمیک همراه با درگیری احشایی زودرس منتشر، زندگی می‌کنند.

میوپاتی‌های التهابی

میوپاتی‌های التهابی شامل گروهی غیرمعمول و غیریکنواخت از اختلالاتی است که با آسیب و التهاب عمدتاً در عضلات اسکلتی مشخص می‌شوند و احتمالاً دارای منشأ ایمونولوژیک می‌باشند. براساس ویژگی‌های بالینی، ریخت‌شناسی و ایمونولوژیک، چندین بیماری – پلی‌میوزیت، درماتومیوزیت، میوپاتی نکروزان وابسته به ایمنی، درماتومیوزیت و میوزیت جسم انکلوزیونی – توصیف شده‌اند. هر کدام از این بیماری‌ها ممکن است به تنهایی یا همراه با دیگر بیماری‌های با واسطه ایمنی به ویژه اسکلروز سیستمیک رخ دهند. این بیماری‌ها در فصل ۲۰ همراه با سایر اختلالات درگیر کننده عضلات توضیح داده می‌شوند.

بیماری بافت همبندی مختلط

بیماری بافت همبندی مختلط یک بیماری است که ویژگی‌های بالینی SLE، اسکلروز سیستمیک و پلی‌میوزیت در آن با یکدیگر همپوشانی دارند. این بیماری از نظر سرولوژیک توسط تیترهای بالای آنتی‌بادی‌های علیه U1 ریبونوکلئوپروتئین مشخص می‌شود. معمولاً این بیماری با سینوویت انگشتان، پدیدهٔ رینود و میوزیت خفیف تظاهر می‌یابد. درگیری کلیوی خفیف است و یک پاسخ مناسب به کورتیکواستروئیدها حداقل در کوتاه‌مدت وجود دارد. از آنجایی که این ویژگی‌های بالینی با بیماری‌های دیگری مشابه است، نباید به عنوان یک بیماری متمایز در نظر گرفته شود و در حقیقت در طول زمان ممکن است به SLE کلاسیک یا اسکلروز سیستمیک تبدیل شود. با این وجود، پیشرفت به دیگر بیماری‌های خودایمنی همیشگی نیست و یک شکلی از بیماری بافت همبند مختلط وجود دارد که متمایز از دیگر بیماری‌های خودایمن است. عوارض جدی این بیماری شامل افزایش فشارخون ریوی، بیماری ریوی بینابینی و بیماری کلیوی است.

پلی‌آرتریت ندوزا و واسکولیت‌های دیگر

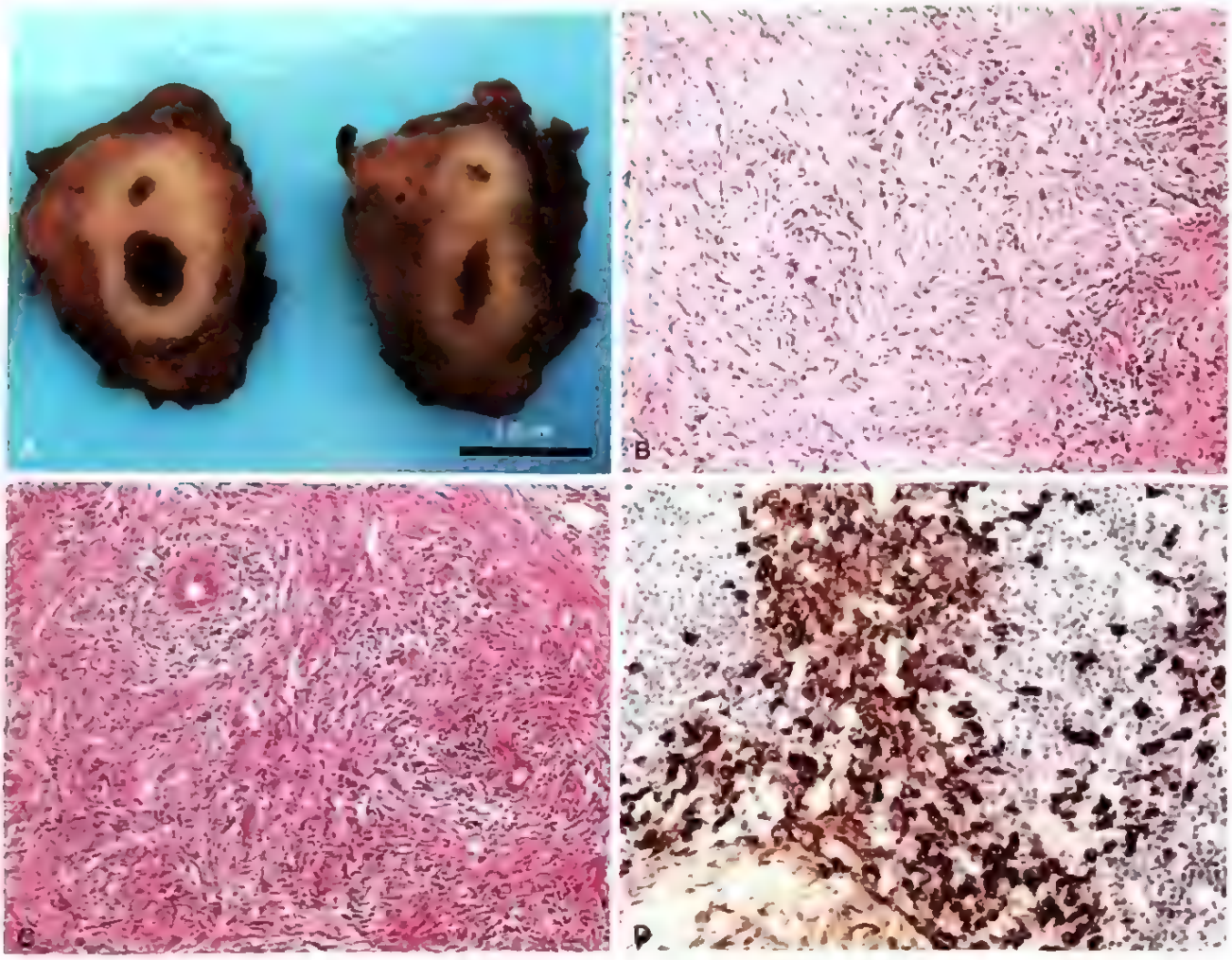
پلی‌آرتریت ندوزا به گروهی از اختلالات تعلق دارد که با التهاب نکروزان جدار عروق خونی مشخص می‌شوند که شواهد قوی در مورد وجود اساس ایمونولوژیک را نشان می‌دهند. هر نوعی از عروق ممکن است درگیر شود از جمله شریان‌ها، شریانچه‌ها، وریدها یا مویرگ‌ها. این واسکولیت‌ها در فصل ۸ بحث می‌شوند.

بیماری مرتبط با IgG4

بیماری مرتبط با IgG4 (IgG4-RD) با ارتشاحات بافتی غنی از پلاسماسل‌های تولید کنندهٔ آنتی‌بادی IgG4 و لنفوسیت‌ها به ویژه سلول‌های T، توأم با فیبروز و فلبیت (التهاب وریدی) انسدادی مشخص می‌شود (شکل ۲۴-۵). افزایش تعداد پلاسماسل‌های تولیدکنندهٔ IgG4 در بافت، شرط اساسی این بیماری است. این اختلال اغلب، اما نه همیشه، توأم با افزایش غلظت‌های سرمی IgG4 است. بیماری مرتبط با IgG4 اکنون تقریباً در هر اندامی توصیف شده است. بسیاری از شرایطی که از مدت‌ها قبل به عنوان اختلالات منفرد اعضا در نظر گرفته می‌شدند، اکنون به عنوان بخشی از طیف IgG4-RD هستند. سندرم *Mikulicz* (بزرگ‌شدن و فیبروز غدد بزاقی و اشکی)، تیروئیدیت ریدل، فیبروز رتروپریتونئال ایدیوپاتیک، پانکراتیت خودایمن و سودوتومورهای التهابی در چشم، ریه‌ها و کلیه‌ها تنها تعداد کمی از این شرایط هستند. این بیماری اغلب مردان میانسال و مسن را مبتلا می‌کند.

پاتوژنز این وضعیت درک نشده است و اگرچه تولید IgG4 در ضایعات شاه‌علامت این بیماری است، اما مشخص نیست که این نوع آنتی‌بادی در پاتولوژی این بیماری مشارکت کند. نقش کلیدی سلول‌های B توسط کارآزمایی‌های بالینی تأیید شده است، که در آنها حذف سلول‌های B توسط عوامل دارویی ضدسلول B مانند ریتوکسیماب[1]، فواید بالینی را نشان داده است.

1- Rituximab



شکل ۲۴-۵. بیماری مرتبط با IgG4: ضایعات مخصوص آن. (A) مجرای صفراوی نشان‌دهندهٔ کلانژیت اسکلروزان. (B) ناحیهٔ اسکلروزه مجرای صفراوی دارای فیبروز با الگوی گردبادی. (C) غدهٔ تحت فکی با ارتشاح لنفوسیت‌ها و پلاسماسل‌ها و الگوهای گردبادی فیبروز. (D) مقطع غده اشکی درگیر، رنگ‌آمیزی شده با آنتی‌بادی علیه IgG4 که مقادیر زیاد پلاسماسل‌های تولیدکنندهٔ IgG4 را نشان می‌دهد.

ایمونولوژی پیوند

مانع اصلی در پیوند عضو، فرایند رد پیوند است که در آن سیستم ایمنی فرد گیرنده، بافت پیوندی (گرافت) را به عنوان عامل خارجی شناخته و به آن حمله می‌کند. کلید پیوند عضو موفقیت‌آمیز، تولید درمان‌هایی است که از رد پیوند جلوگیری کند یا آن را به حداقل برساند. رد پیوند در اینجا مورد بحث قرار می‌گیرد زیرا شامل چندین واکنش ایمونولوژیک می‌باشد که عامل زمینه‌ای بیماری‌های افزایش حساسیت هستند.

شناسایی و رد پیوند آلوگرافت

رد پیوند فرایندی است که در آن لنفوسیت‌های T و آنتی‌بادی‌های تولید شده علیه آنتی‌ژن‌های بافت پیوند شده، با این بافت واکنش نشان داده و پیوند را تخریب می‌کنند. همانند سایر پاسخ‌های سیستم ایمنی، این فرآیند نیز به صورت گام به گام پیشرفت می‌کند که شامل شناسایی عضو پیوندی به عنوان بیگانه از طرف میزبان، فعال‌شدن لنفوسیت‌های T و B توسط آنتی‌ژن‌های بیگانه پیوندی و از بین بردن عضو پیوندی توسط پاسخ ایمنی می‌باشد.

شناسایی آلوآنتی‌ژن‌های گرافت

آنتی‌ژن پیوندی اصلی که توسط گیرنده به عنوان عامل خارجی شناسایی می‌شود، مولکول HLA است. گرافت‌هایی که بین افراد گونهٔ مشابه جابجا می‌شود آلوگرافت نامیده

می‌شود. از آنجایی که ژن‌های HLA بسیار پلی‌مورفیک هستند، همیشه اختلافاتی بین افراد (به جز دوقلوهای همسان؛ ۲۵٪ از خواهر و برادرها هم آلل‌های HLA مشابه به ارث می‌برند) وجود دارد. به دنبال پیوند، سلول‌های T فرد گیرنده، آنتی‌ژن‌های HLA فرد دهنده را از گرافت (آنتی‌ژن‌های آلوژنیک یا آلوآنتی‌ژن‌ها) توسط دو مسیر شناسایی می‌کنند. آنتی‌ژن‌های گرافت یا به طور مستقیم به سلول‌های T گیرنده توسط APCهای گرافت ارائه می‌شوند، یا آنتی‌ژن‌های گرافت توسط APCهای میزبان برداشت شده و فرآوری می‌شود (مانند هر آنتی‌ژن خارجی دیگر) و به سلول‌های T میزبان ارائه می‌شود. این مسیرها به ترتیب مسیرهای مستقیم و غیرمستقیم شناسایی آلوآنتی‌ژن‌ها نامیده می‌شوند. هر دو مسیر منجر به فعال‌شدن سلول‌های CD8+ T می‌شوند که تبدیل به CTLها می‌شوند و همچنین باعث فعال‌شدن سلول‌های CD4+ T می‌گردند که تبدیل به سلول‌های اجرایی تولید کنندهٔ سیتوکین، عمدتاً از نوع سلول‌های Th1 می‌شوند. مسیر مستقیم در رد پیوند حاد با واسطهٔ CTL بسیار مهم است ولی مسیر غیرمستقیم نقش مهم‌تری در رد پیوند مزمن ایفا می‌کند که در ادامه بحث می‌شود. تولید آنتی‌بادی‌های ضد HLA یک مثال از شناسایی توسط مسیر غیرمستقیم است. چرا که آنتی‌ژن‌های HLA دهنده، توسط سلول‌های B میزبان برداشته می‌شوند و به سلول‌های T یاریگر ارائه می‌شوند که این فرآیند منجر به تولید آلوآنتی‌بادی‌های اختصاصی برای HLA دهنده می‌شود.

تعداد سلول‌های T که می‌توانند آنتی‌ژن‌های خارجی را در یک گرافت شناسایی کنند بسیار بیشتر از تعداد سلول‌های T اختصاصی برای هر میکروب است. به همین دلیل، پاسخ‌های ایمنی به آلوگرافت‌ها قوی‌تر از پاسخ به پاتوژن‌هاست. بنابراین قابل پیش‌بینی است که این واکنش‌های قوی، می‌توانند به سرعت گرافت‌ها را تخریب کنند و کنترل آنها نیازمند عوامل سرکوبگر ایمنی قوی است.

مکانیسم‌های رد پیوند

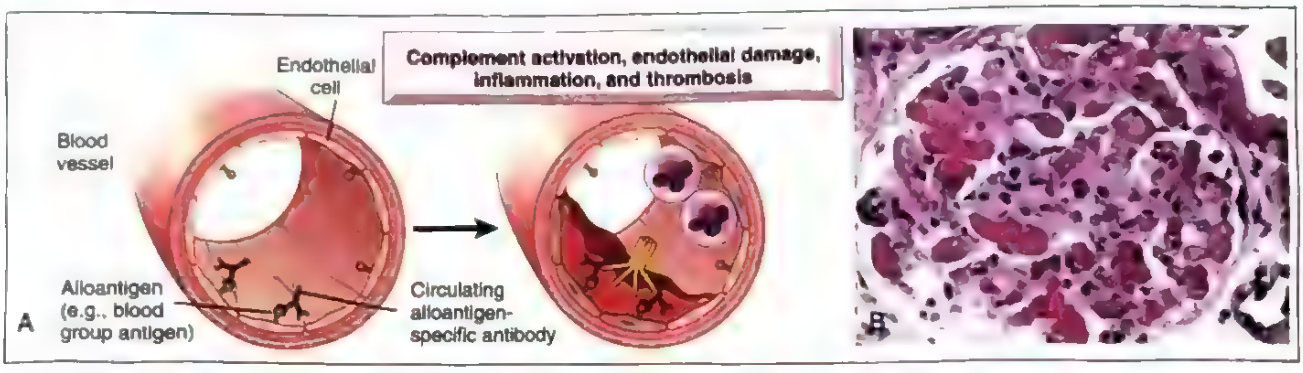
رد پیوند براساس ویژگی‌های بالینی و آسیب‌شناسی، به انواع فوق حاد، حاد و مزمن طبقه‌بندی می‌شود. این طبقه‌بندی توسط نفرولوژیست‌ها و پاتولوژیست‌ها براساس رد آلوگرافت‌های کلیوی انجام شد و به طور قابل ملاحظه‌ای، با گذشت زمان تطابق خوبی داشته است. هر نوع از رد پیوند توسط انواع خاص از واکنش‌های ایمنی ایجاد می‌شود. در بحث بعدی، توصیف ریخت‌شناسی رد پیوند محدود به آلوگرافت‌های کلیوی است، اما تغییرات مشابهی در پیوندهای دیگر اعضا نیز دیده می‌شوند.

- **رد پیوند فوق حاد توسط آنتی‌بادی‌های اختصاصی از پیش ساخته شده برای آنتی‌ژن‌های سلول‌های اندوتلیال گرافت ایجاد می‌شود.** آنتی‌بادی‌های از پیش تولید شده (preformed) ممکن است آنتی‌بادی‌های IgM طبیعی و اختصاصی برای آنتی‌ژن‌های گروه خونی باشند یا ممکن است آنتی‌بادی‌هایی اختصاصی برای مولکول‌های HLA آلوژنیک باشند که توسط مواجههٔ قبلی از طریق انتقال خون، بارداری یا پیوند عضو ایجاد شده‌اند. بلافاصله پس از اینکه گرافت پیوند شد و جریان خون برقرار شد، این آنتی‌بادی‌ها به آنتی‌ژن‌های اندوتلیوم گرافت متصل می‌شوند و سیستم‌های کمپلمان و انعقاد خون را فعال می‌کنند و منجر به آسیب اندوتلیال، تشکیل ترومبوز و نکروز ایسکمیک گرافت می‌شوند (**شکل ۲۵A-۵**). رد پیوند فوق حاد امروزه یک مشکل شایع نیست، زیرا همواره فرد دهنده و گیرنده از نظر سازگاری گروه‌های خونی کنترل می‌شوند و افراد گیرندهٔ مستعد، از نظر آنتی‌بادی‌هایی علیه سلول‌های فرد دهنده آزمایش می‌شوند که این تست کراس‌مچ *(cross-match)* نامیده می‌شود.

ریخت‌شناسی

در رد پیوند فوق حاد، کلیه مبتلا به سرعت سیانوزه، لکه‌لکه و آنوریک می‌شود. در حقیقت تمام شریانچه‌ها و شریان‌ها، نکروز فیبرینوئید حاد جدارهایشان و همچنین باریک‌شدن یا انسداد کامل مجراهایشان توسط ترومبوز را نشان می‌دهند (شکل ۲۵B-۵). نوتروفیل‌ها به سرعت درون آرتریول‌ها، گلومرول‌ها و مویرگ‌های اطراف توبولی تجمع می‌یابند. همان طور که این تغییرات تشدید و منتشر می‌شوند، مویرگ‌های گلومرولی نیز متحمل انسداد ترومبوتیک می‌گردند و در نهایت، قشر کلیه به دلیل انفارکتوس دچار نکروز می‌گردد. کلیه‌های مبتلا فاقد عملکرد بوده و باید برداشته شوند.

- **رد پیوند حاد توسط سلول‌های T و آنتی‌بادی‌هایی ایجاد می‌گردد که توسط آلوآنتی‌ژن‌های گرافت فعال شده‌اند.** این نوع رد پیوند در عرض چند روز یا چند هفته



شکل ۲۵-۵. رد پیوند فوق حاد. (A) رسوب آنتی‌بادی بر روی اندوتلیوم و فعال‌شدن کمپلمان موجب ترومبوز می‌شود. (B) رد پیوند فوق حاد آلوگرافت کلیه که ترومبوز فیبرینی پلاکتی و آسیب ایسکمیک در یک گلومرول را نشان می‌دهد.

پس از پیوند ایجاد می‌شود و علت اصلی نارسایی زودرس پیوند است. همچنین ممکن است چند ماه یا حتی چند سال بعد از اینکه داروهای سرکوبگر ایمنی کم شده و یا قطع شوند، به طور ناگهانی ایجاد شود. براساس نقش سلول‌های T یا آنتی‌بادی‌ها، رد پیوند حاد به دو نوع تقسیم می‌شود، اگرچه در اکثر گرافت‌های رد شده، هر دو الگو وجود دارد.

در رد پیوند سلولی حاد، CTLهای CD8+ به طور مستقیم سلول‌های گرافت را تخریب می‌کنند، یا سلول‌های CD4+ سیتوکاین‌هایی را ترشح می‌کنند که التهاب را القا می‌کنند و گرافت را تخریب می‌نمایند (شکل ۲۶A-۵). سلول‌های T همچنین علیه عروق گرافت ممکن است واکنش نشان دهند که منجر به آسیب عروقی می‌شود. درمان‌های رایج سرکوبگر ایمنی اساساً برای جلوگیری و کاهش رد پیوند حاد از طریق متوقف کردن فعالیت سلول‌های T واکنش دهنده به آلوگرافت طراحی شده‌اند.

ریخت‌شناسی

رد پیوند سلولی حاد (با واسطهٔ سلول T) از طریق دو الگوی مختلف، ایجاد آسیب می‌کند.

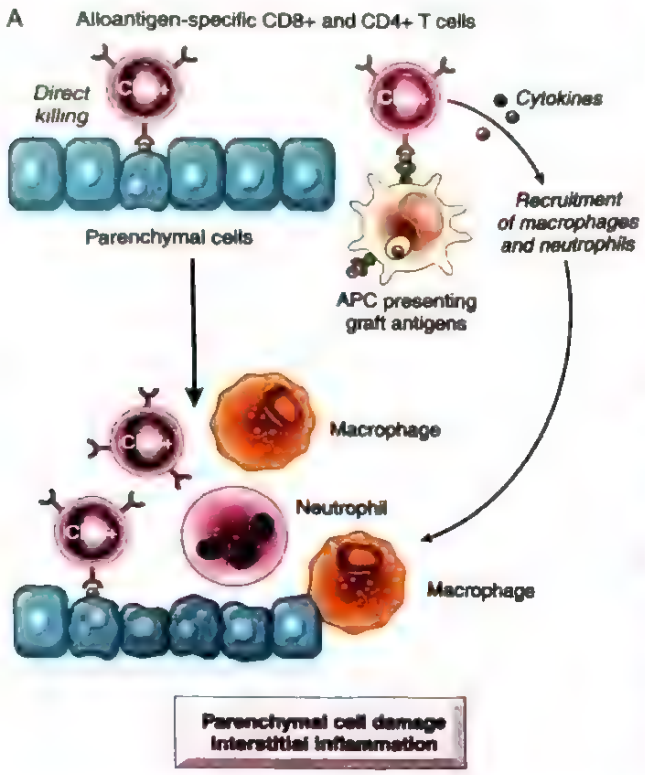
- در الگوی توبولی - بینابینی، التهاب بینابینی گسترده و التهاب توبولی (توبولیت) توأم با آسیب کانونی توبولی وجود دارد (شکل ۲۶B-۵). همان‌طور که انتظار می‌رود، ارتشاحات التهابی حاوی لنفوسیت‌های CD8+ T و CD4+ می‌باشند.
- الگوی عروقی، التهاب عروق (شکل ۲۶C-۵) و گاهی اوقات نکروز دیوارهای عروقی را نشان می‌دهند. عروق مبتلا دارای سلول‌های اندوتلیال متورم هستند و در بعضی قسمت‌ها لنفوسیت‌ها بین اندوتلیوم و دیوارهٔ عروق یافت می‌شوند که این فرایند اندوتلیت *(endothelitis)* یا آرتریت انتیما *(intimal arteritis)* نامیده می‌شود. شناسایی رد پیوند سلولی مهم است، زیرا در غیاب رد پیوند هومورال، اکثر بیماران به درمان سرکوبگر ایمنی به خوبی پاسخ می‌دهند.

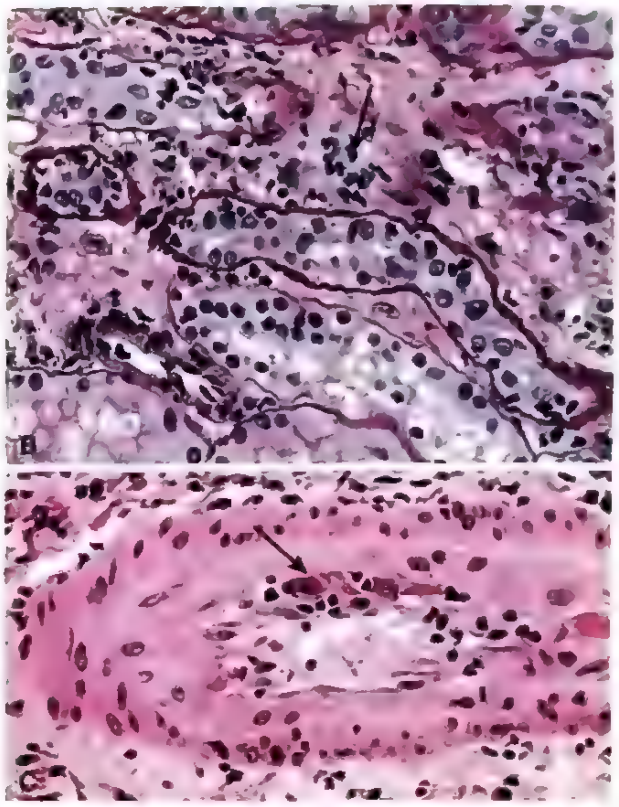
در رد پیوند با واسطهٔ آنتی‌بادی حاد (عروقی یا هومورال)، آنتی‌بادی‌ها به اندوتلیوم عروقی متصل می‌شوند و کمپلمان را از طریق مسیر کلاسیک فعال می‌کنند (شکل ۲۷A-۵). التهاب حاصل و تخریب اندوتلیالی موجب نارسایی پیوند می‌گردد.

ریخت‌شناسی

رد پیوند حاد با واسطهٔ آنتی‌بادی، اساساً توسط تخریب گلومرول‌ها و عروق خونی کوچک تظاهر می‌یابد. معمولاً، التهاب گلومرول‌ها و مویرگ‌های اطراف توبولی (شکل ۲۷B-۵) همراه با رسوب محصولات کمپلمان وجود دارد که ناشی از فعال‌شدن سیستم کمپلمان توسط مسیر کلاسیک وابسته به آنتی‌بادی می‌باشد (شکل ۲۷C-۵). عروق کوچک نیز ترومبوز کانونی را نشان می‌دهند.

- رد پیوند مزمن یک شکل آرام تخریب پیوند است که در طول چند ماه یا چند سال رخ می‌دهد و منجر به از دست رفتن پیشروندهٔ عملکرد پیوند می‌شود. رد پیوند



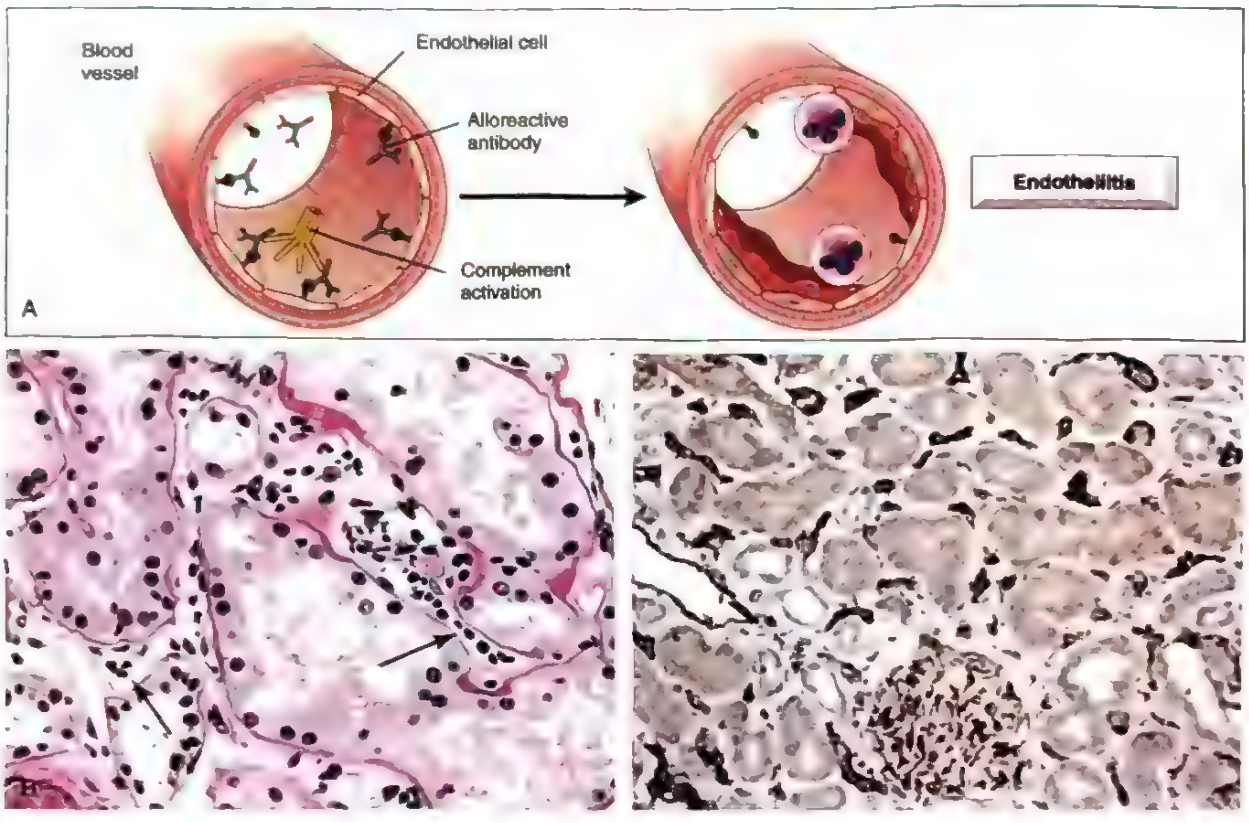


شکل ۲۶-۵. رد پیوند سلولی حاد. (A) تخریب سلول‌های بافت پیوندی توسط سلول‌های T. رد پیوند حاد با واسطهٔ سلول T شامل کشتن مستقیم سلول‌های گرافت توسط CTLهای CD8+ و التهاب ناشی از سیتوکین‌های تولید شده توسط سلول‌های CD4 T می‌باشد. (B) رد پیوند سلولی حاد یک گرافت کلیوی که توسط سلول‌های التهابی در بافت بینابینی *(پیکان)* و بین سلول‌های اپی‌تلیال توبول‌ها (توبولیت) نشان داده می‌شود. توبول‌های روی هم خوابیده توسط غشاهای پایهٔ موجدار مشخص می‌شوند. (C) رد عروقی حاد در یک گرافت کلیوی. یک آرتریول با حملهٔ سلول‌های التهابی و از بین رفتن اندوتلیوم (اندوتلیت) نشان داده شده است *(پیکان)*.

مزمن به صورت فیبروز بینابینی و باریک‌شدن تدریجی عروق خونی گرافت (آرتریواسکلروز گرافت) تظاهر می‌یابد. در هر دو ضایعات، این باور وجود دارد که عامل اصلی سلول‌های T هستند که علیه آلوآنتی‌ژن‌های گرافت واکنش نشان می‌دهند و سیتوکین‌هایی را ترشح می‌کنند که تکثیر و فعالیت‌های فیبروبلاست‌ها و سلول‌های عضلانی صاف عروقی را در گرافت تحریک می‌کنند (شکل ۲۸A-۵). آلوآنتی‌بادی‌ها نیز در رد پیوند مزمن مشارکت می‌کنند. اگرچه درمان‌هایی که باعث جلوگیری یا کوتاه‌شدن زمان رد پیوند حاد می‌شوند، پیوسته در حال پیشرفت‌اند، اما رد پیوند مزمن نسبت به اکثر درمان‌ها مقاوم است و به علت اصلی عدم موفقیت پیوند تبدیل شده است.

ریخت‌شناسی

در رد پیوند مزمن تغییرات عروقی غالب است که اغلب همراه با ضخیم‌شدن اینتیما و انسداد عروقی است (شکل ۲۸B-۵). گرافت‌های کلیوی که به طور مزمن رد می‌شوند، گلومرولوپاتی را نشان می‌دهند که همراه با دولایه‌شدن غشای پایه احتمالاً ثانویه به دنبال آسیب مزمن اندوتلیال می‌باشد (شکل ۲۸C-۵) و همچنین التهاب مویرگ‌های اطراف توبولی همراه با چند لایه‌ای شدن غشاهای پایهٔ مویرگ‌های اطراف توبولی دیده می‌شود. فیبروز بینابینی و آتروفی توبولی با از دست رفتن پارانشیم کلیوی ثانویه به ضایعات عروقی رخ می‌دهند (شکل ۲۸D-۵). ارتشاحات سلول‌های تک‌هسته‌ای در بافت بینابینی، معمولاً به طور پراکنده وجود دارند.

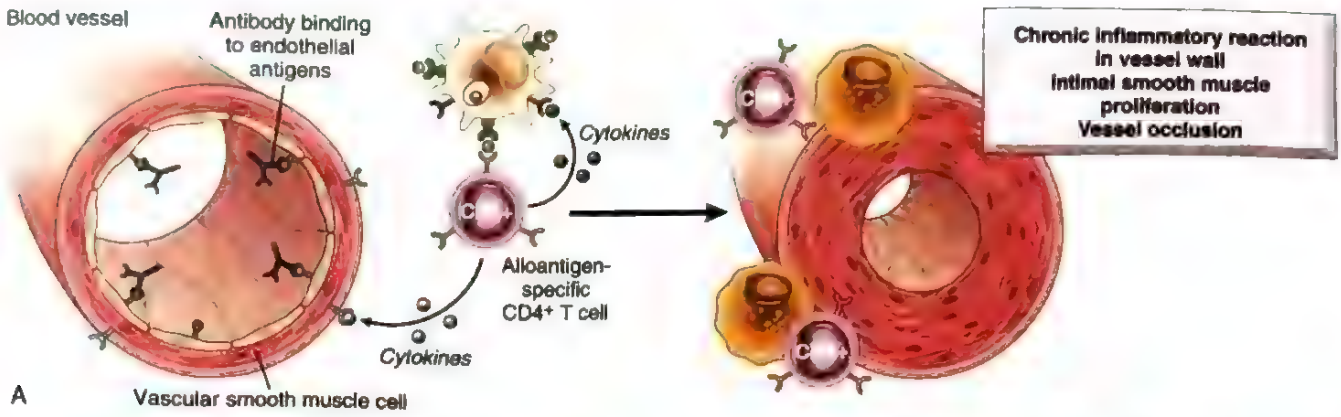


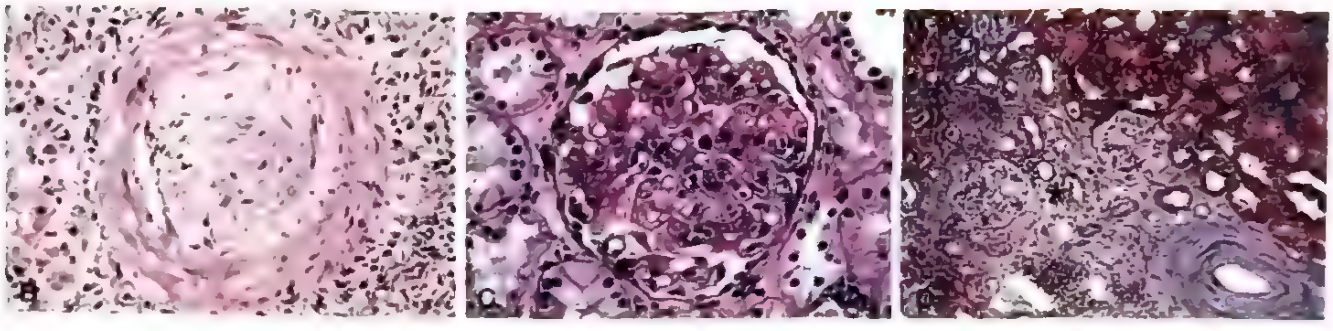
شکل ۲۷-۵. رد پیوند حاد با واسطهٔ آنتی‌بادی (هموورال). (A) تخریب گرافت ناشی از رسوب آنتی‌بادی در عروق (B) میکروگراف نوری که التهاب (التهاب مویرگ/ Capillaritis) در مویرگ‌های اطراف توبولی را(*پیکان‌ها*) در یک گرافت کلیوی نشان می‌دهد. (C) رنگ‌آمیزی ایمونوپراکسیداز رسوب کمپلمان را در مویرگ‌های اطراف توبولی و یک گلومرول نشان می‌دهد.

روش‌های افزایش بقای پیوند

از آنجایی که مولکول‌های HLA آنتی‌ژن‌های هدف اصلی رد پیوند هستند، سازگاری بهتر فرد دهنده و گیرنده موجب افزایش بقای پیوند می‌گردد. سازگاری HLA برای زنده‌ماندن پیوندهای کلیه مرتبط، نسبت به دیگر انواع پیوندها بسیار مفیدتر است و بقای عضو پیوندی با افزایش تعداد جایگاه‌های مولکول‌های سازگار بهبود می‌یابد. اما، از آنجایی که داروهای سرکوبگر ایمنی بهبود یافته‌اند، سازگاری HLA دیگر برای پیوند قلب، ریه، کبد و جزایر پانکراس انجام نمی‌گیرد؛ در چنین مواردی، فرد گیرنده اغلب نیازمند فوری به پیوند است و ملاحظات دیگری همانند سازگاری آناتومیکی (مانند اندازه) دارای اهمیت بیشتری هستند.

سرکوب ایمنی در فرد گیرنده در تمام انواع پیوند عضو ضروری است، بجز در دوقلوهای همسان. در حال حاضر ترکیب چندین نوع دارو مورد استفاده قرار می‌گیرد. سیکلوسپورین و تاکرولیموس ایمنی با واسطهٔ سلول T را از طریق مهار رونویسی‌ژن‌های سیتوکاین به ویژه ژن IL-2 سرکوب می‌کنند و راپامایسین تکثیر لنفوسیت‌های T در پاسخ به IL-2 را مهار می‌کند. اگرچه سرکوب ایمنی، پیوند بسیاری از اعضاء را امکان‌پذیر ساخته است ولی دارای مشکلات خاص خودش است. سرکوب سیستم ایمنی منجر به افزایش حساسیت به عفونت‌های قارچ‌ها، ویروس‌ها و سایر عفونت‌های فرصت‌طلب می‌شود. فعال‌شدن مجدد ویروس‌های نهفته، مانند سیتومگالوویروس (CMV) و ویروس پولیوما از عوارض رایج است. بیماران دارای سرکوب ایمنی همچنین در معرض افزایش خطر ابتلا به تومورهای ناشی از ویروس مانند لنفوم ناشی از ویروس اپشتین‌بار (EBV) و کارسینوم سلول سنگفرشی ناشی از پاپیلوماویروس انسانی (HPV) می‌باشند. برای مهار اثرات نامطلوب سرکوب ایمنی، تلاش بسیاری برای القای تحمل اختصاصی فرد دهنده در سلول‌های T میزبان که واکنش علیه آنتی‌ژن‌های پیوندی را کاهش دهد ولی سایر پاسخ‌های ایمنی را دست نخورده نگه دارد انجام شده است ولی تاکنون موفقیت‌آمیز نبوده است.





شکل ۲۸-۵. رد پیوند مزمن. (A) آرتریواسکلروز گرافت ناشی از سیتوکین‌های سلول T و رسوب آنتی‌بادی. (B) آرتریواسکلروز گرافت در یک پیوند قلبی. (C) گلومرولوپاتی در یک پیوند. تظاهر ویژه یک رد پیوند مزمن با واسطهٔ آنتی‌بادی در کلیه. گلومرول سلول‌های التهابی را درون حلقه‌های مویرگی (گلومرولیت)، تجمع ماتریکس مزانژیال و دولایه‌شدن غشای پایه مویرگی را نشان می‌دهد. (D) فیبروز بینابینی و آتروفی توبولی ناشی از آرتریواسکلروز شریان‌ها و شریانچه‌ها در یک آلوگرافت کلیوی که به طور مزمن رد می‌شود. در این رنگ‌آمیزی تری‌کروم، ناحیهٔ آبی *(ستاره)* فیبروز را نشان می‌دهد که در کنتراست رنگی با کلیهٔ طبیعی *(سمت راست بالا)* می‌باشد. یک شریان با آرتریواسکلروز برجسته نشان داده شده است *(سمت راست پایین)*.

پیوند سلول‌های بنیادی هماتوپوئتیک (خون‌ساز)

استفاده از پیوندهای سلول بنیادی خون‌ساز (HSC) برای بدخیمی‌های خونی، سندرم‌های نارسایی مغز استخوان (مانند آنمی آپلاستیک) و اختلالات ناشی از نقایص ارثی سلول‌های بنیادی خونی (مانند آنمی سلول داسی، تالاسمی و وضعیت‌های نقص ایمنی اولیه) هر ساله در حال افزایش هستند. پیوند سلول‌های بنیادی هماتوپوئتیک «مهندسی شده» از نظر ژنتیکی، که از بیماران مبتلا به دست آمده‌اند، در درمان اشکال ارثی نقص ایمنی مفید می‌باشند. در گذشته، سلول‌های خون‌ساز بنیادی از مغز استخوان به دست می‌آمدند، اما امروزه معمولاً از خون محیطی، پس از اینکه با تجویز فاکتورهای رشد هماتوپوئتیک از مغز استخوان به حرکت در آمدند و یا از خون بند ناف نوزادان تازه متولد شده که یک منبع غنی از HSC است به دست می‌آیند. در اکثر وضعیت‌هایی که در آنها پیوند HSC توصیه می‌شود، فرد دریافت کننده با شیمی‌درمانی یا پرتوتابی درمان می‌شود تا سیستم ایمنی تخریب شود (و گاهی اوقات سلول‌های سرطانی) و این کار در ریزمحیط مغز استخوان جایگاه‌هایی را باز می‌کند که HSCها را می‌پرورانند و بنابراین به HSCهای پیوند شده اجازه می‌دهند تا پیوند مؤثری داشته باشند. این درمان‌ها، اغلب به دوره‌ای از نقص ایمنی قبل از اینکه سلول‌های HSC پیوند شده بتوانند یک سیستم ایمنی کارآمد ایجاد کننده می‌انجامد. بیماری پیوند علیه میزبان یکی از عوارض اصلی این نوع پیوند است که آن را از پیوند اعضاء توپر متمایز می‌سازد.

بیماری پیوند علیه میزبان

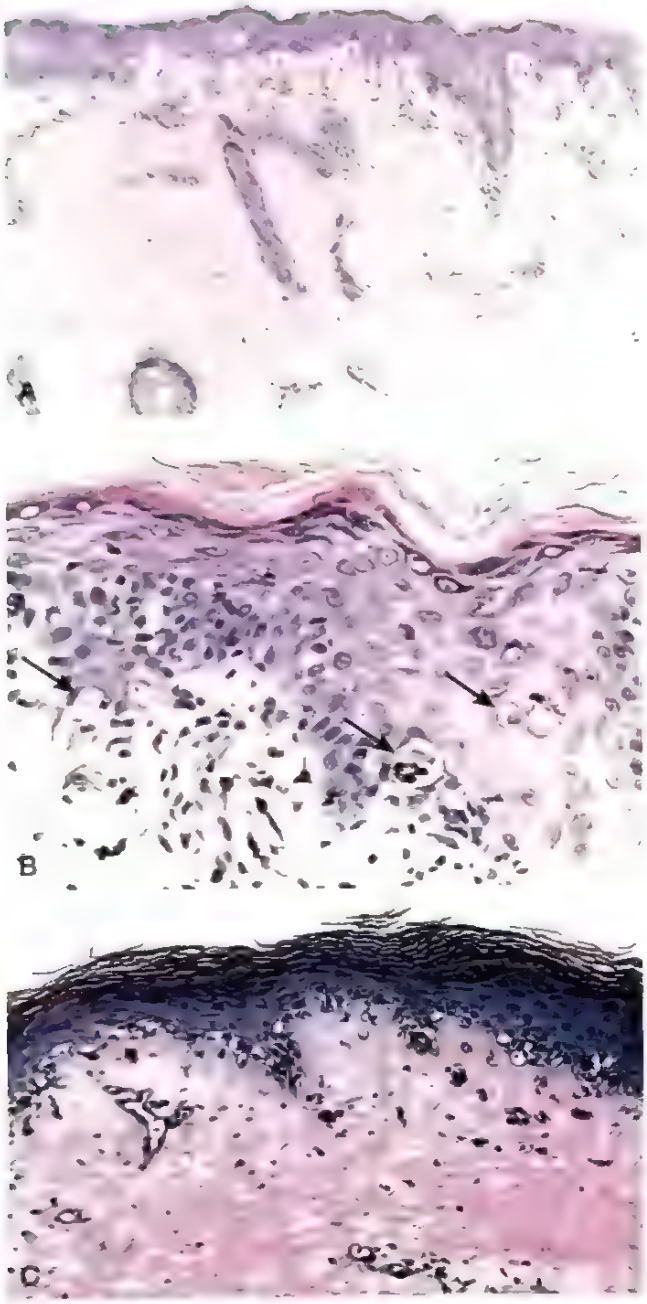
بیماری پیوند علیه میزبان (GVHD) هنگامی رخ می‌دهد که سلول‌های متعهد از نظر ایمونولوژیک یا پیش‌سازهای آنها به افراد گیرنده‌ای پیوند می‌شوند که از نظر ایمنی ضعیف

شده‌اند و سلول‌های پیوند شده، آلوآنتی‌ژن‌هایی را در میزبان شناسایی می‌کنند و به بافت‌های میزبان حمله می‌کنند. این عارضه، در مورد پیوند HSC بسیار شایع است، اما بندرت به دنبال پیوند اعضای توپر غنی از سلول‌های لنفاوی ممکن است رخ دهد (مانند کبد یا روده). سلول‌های T حاضر در گرافت فرد دهنده، بافت میزبان را به عنوان عامل خارجی در نظر می‌گیرد و علیه آن واکنش نشان می‌دهد. این امر منجر به فعال‌شدن سلول‌های CD4+ T و CD8+ فرد دهنده می‌شود که نهایتاً منجر به التهاب و کشته‌شدن سلول‌های گیرنده می‌شود. جهت حداقل کردن GVHD، پیوندهای HSC بین فرد دهنده و گیرنده‌ای انجام می‌شوند که به طور دقیق از نظر HLA سازگار باشند، که این کار با استفاده از روش‌های دقیق تعیین توالی DNA انجام می‌شود.

دو نوع از GVHD وجود دارد.

- *GVHD* حاد (که چند روز تا چند هفته پس از پیوند ایجاد می‌شود) موجب نکروز سلول اپی‌تلیال در سه عضو هدف اصلی می‌شود: کبد، پوست و روده‌ها. تخریب مجراهای صفراوی کوچک منجر به زردی می‌شود و زخم‌شدن مخاط روده منجر به اسهال خونی می‌شود. درگیری جلدی با ارتشاح لنفوسیتی (شکل ۲۹A-۵) و مرگ برنامه‌ریزی شده سلول‌های اپی‌درم (شکل ۲۹B-۵) مشخص می‌شوند. از نظر بالینی به صورت راش تظاهر می‌یابد که به طور مشخصی ابتدا بر روی گردن، گوش‌ها و کف دست‌ها و کف پاها ظاهر می‌شوند و سپس منتشر می‌گردند.
- *GVHD* مزمن ممکن است به دنبال سندرم حاد رخ دهد، و یا ممکن است به طور بی‌سر و صدا و مرموزانه رخ دهد. بیماران، مبتلا به ضایعات پوستی با فیبروز در درم(شکل ۲۹C-۵) مشابه با ضایعات اسکلروز سیستمیک (پیش‌تر مورد بحث قرار گرفتند) و تظاهراتی مشابه دیگر اختلالات خودایمنی می‌شوند.

از آنجایی که GVHD توسط لنفوسیت‌های T ایجاد می‌شود که در سلول‌های فرد دهندهٔ پیوند حضور دارند، اساساً تخلیهٔ سلول‌های T فرد دهنده پیش از پیوند، این بیماری را حذف می‌کند. اگرچه، این رهیافت دارای تأثیر دوگانه است. زیرا که GVHD بهبود می‌یابد، اما عود تومور در بیماران دارای لوسمی به علاوهٔ بروز نارسایی پیوند و لنفوم سلول B مرتبط با EBV افزایش می‌یابد.



شکل ۲۹-۵. بیماری حاد پیوند علیه میزبان (GVHD) در پوست. GVHD حاد. بزرگنمایی کم (A) و بزرگنمایی بالا (B) نمونه بیوپسی پوست بیمار مبتلا به GVHD را نشان می‌دهند. ارتشاح لنفوسیتی کمی در محل اتصال درم و اپیدرم دیده می‌شود و آسیب به لایه اپی‌تلیال با وجود فضاهایی در محل اتصال درم و اپیدرم (واکوئلیزاسیون)، سلول‌هایی با رنگ‌پذیری غیرطبیعی کراتین (دیس‌کراتوز) کراتینوسیت‌های آپوپتوتیک *(پیکان)* و سازماندهی نامنظم بلوغ کراتینوسیت‌ها از لایه بازال تا سطح مشخص می‌شود GVHD مزمن. (C) نوع مزمن GVHD ارتشاح لنفوسیتی کمی در محل اتصال درم و اپیدرم ایجاد می‌کند که به وجود تعدادی از کراتینوسیت‌های آسیب دیده منجر شده است. اپیدرم در اثر آتروفی نازک شده است. درم زیرین، الیاف کلاژن ضخیم را که نشان‌دهنده اسکلروز هستند نشان می‌دهد.

سندرم‌های نقص ایمنی

نقایص ایمنی به دو گروه اختلالات نقص ایمنی اولیه (یا مادرزادی) که از نظر ژنتیکی (معمولاً جهش‌ها) مشخص می‌شوند و اختلالات نقایص ایمنی ثانویه (یا اکتسابی) که ممکن است ناشی از عوارض سرطان‌ها، عفونت‌ها، سوءتغذیه، اثرات جانبی سرکوب ایمنی، پرتوتابی یا شیمی درمانی سرطان و بیماری‌های دیگر باشند، تقسیم می‌شوند. **از نظر بالینی، نقایص ایمنی به صورت افزایش عفونت‌ها تظاهر می‌یابند که ممکن است به تازگی کسب شده باشند یا ناشی از فعال‌شدن مجدد عفونت‌های نهفته باشند.** سندرم‌های نقص ایمنی اولیه، ناشی از تصادف‌هایی در طبیعت است که اطلاعات مفیدی در مورد بعضی از مولکول‌های مهم در تکامل و عملکرد سیستم ایمنی فراهم می‌کنند. به طور متناقضی، چندین نقص ایمنی همچنین توأم با اختلالات خودایمنی هستند که نتیجهٔ پاسخ‌های ایمنی بیش از حد و یا نابجا هستند، شاید از آن جهت که این نقایص منجر به از دست رفتن مکانیسم‌های تنظیمی یا تداوم عفونت‌هایی می‌شود که خودایمنی را القا می‌کنند. در اینجا، به طور مختصر پیرامون نقایص ایمنی اولیه مهم‌تر و به خوبی شناخته شده بحث خواهیم کرد، به دنبال آن با جزئیات بیشتر به سندرم نقص ایمنی اکتسابی (AIDS) می‌پردازیم که مخرب‌ترین مورد از نقص ایمنی ثانویه است.

نقایص ایمنی اولیه (مادرزادی)

بیماری‌های نقص ایمنی اولیه اختلالات ژنتیکی ارثی هستند که دارای نقص در مکانیسم‌های ایمنی ذاتی (فاگوسیت‌ها، سلول‌های NK یا کمپلمان) یا اجزای هومورال و/ یا سلولی ایمنی تطابقی (که به ترتیب با واسطهٔ لنفوسیت‌های B و لنفوسیت‌های T ایجاد می‌شوند) می‌باشند. این نقایص ایمنی معمولاً در شیرخوارگی بین ۶ ماهگی و ۲ سالگی، تشخیص داده می‌شوند و علامت مشخصهٔ آنها، استعداد ابتلا به عفونت‌های راجعه است. با پیشرفت‌هایی در آنالیزهای ژنتیکی، جهش‌های مسئول بسیاری از این بیماری‌ها اکنون شناخته شده‌اند (شکل ۳۰-۵). در اینجا موارد منتخبی از نقایص ایمنی را مطرح می‌کنیم که با نقایص شایع‌تر در بلوغ و فعال شدن لنفوسیت‌های B و لنفوسیت‌های T آغاز می‌شود و به دنبال آن نقایص ایمنی ذاتی بحث می‌شوند.

نقص ایمنی مرکب شدید[1]

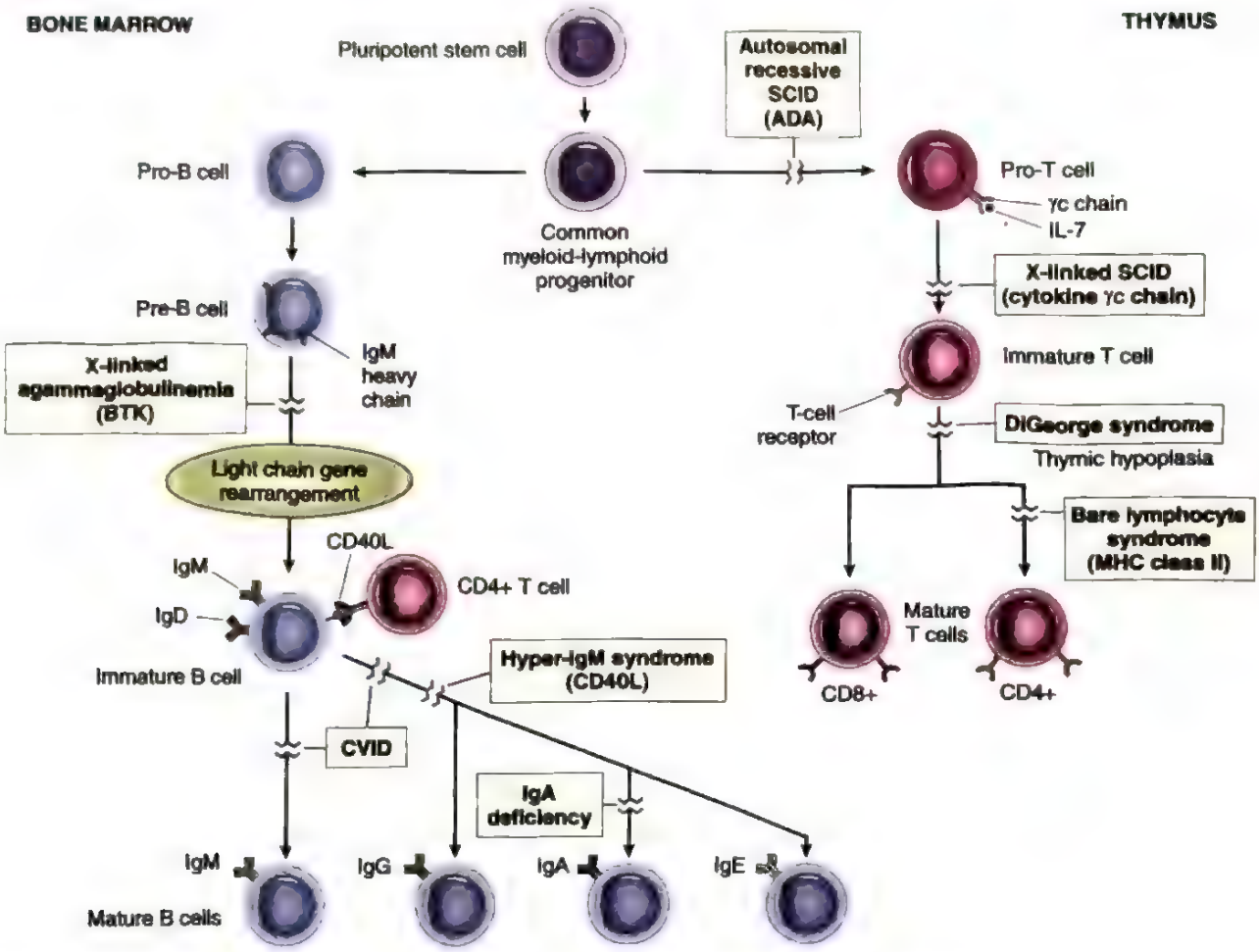
نقص ایمنی مرکب شدید (SCID) ترکیبی از سندرم‌های ژنتیکی مجزایی است که همگی به طور مشترک دارای نقص در تکامل لنفوسیت‌های T و یا لنفوسیت‌های B بالغ و نقایصی در ایمنی هومورال و سلولی می‌باشند. کودکان مبتلا به SCID، بسیار حساس به عفونت‌های شدید و مکرر با طیف وسیعی از پاتوژن‌ها هستند که شامل کاندیدا، آلبیکانس، پنومومیسیتس ژیروسی، سودوموناس، سیتومگالوویروس، واریسلا و طیف وسیعی از باکتری‌ها می‌باشند. شیرخواران مبتلا با برفک (کاندیدیازیس دهانی)، راش مداوم ناحیه پرینه و عدم رشد ارجاع داده می‌شوند. برخی از شیرخواران اندکی پس از تولد مبتلا به راش منتشر می‌شوند، زیرا سلول‌های T مادری که از جفت عبور کرده و به جنین حمله می‌کنند نمی‌توانند توسط سیستم ایمنی معیوب کودک از بین بروند و بنابراین به جنین حمله کرده و موجب نوعی GVHD می‌گردند. بدون پیوند HSC، مرگ در عرض سال اول پس از تولد رخ می‌دهد. شیوع کلی بیماری تقریباً ۱ در ۶۵۰۰۰ تا ۱ در ۱۰۰,۰۰۰ نفر است، اما ۲۰ تا ۳۰ مرتبه در جمعیت‌های بومی آمریکایی (Navajo و Apache) بیشتر است.

علی‌رغم تظاهرات بالینی مشترک در اشکال مختلف SCID، نقایص ژنتیکی زمینه‌ای بسیار متغیر است. اغلب، این نقص مربوط به جزء سلول T است. اختلال در ایمنی هومورال در شرایطی که سلول‌های B طبیعی هستند، به علت فقدان کمک لنفوسیت‌های T می‌باشد. دو نوع اصلی از SCID وجود دارد.

- ***SCID وابسته به X*. تقریباً نیمی از موارد SCID وابسته به X هستند. این گروه ناشی از جهش‌هایی در ژن کد کنندهٔ زنجیرهٔ γ مشترک (γc) است که در گیرنده‌های سیتوکاین‌های IL-2، IL-4، IL-7، IL-9 و IL-15 مشترک است.** نقص در ارسال پیام IL-7، مهم‌ترین اساس و عامل زمینه‌ای SCID می‌باشد، زیرا این سیتوکاین مسئول تحریک بقا و گسترش پیش‌سازهای نابالغ سلول T در تیموس می‌باشد.
- ***SCID اتوزوم مغلوب*، ۴۰٪ تا ۵۰٪ دیگر از موارد SCID یک الگوی اتوزوم مغلوب وراثت را نشان می‌دهند که تقریباً نیمی از این موارد ناشی از جهش‌هایی در آدنوزین دآمیناز[2] (ADA) است که یک**

1- Severe combined Immuodeficiency

2- Adenosine deaminase



شکل ۳۰-۵. بیماری‌های نقص ایمنی اولیه. مسیرهای اصلی تکامل لنفوسیت و انسدادهایی در این مسیرها، در بیماری‌های نقص ایمنی اولیه منتخب نشان داده شده است. ژن‌های مبتلا در برخی اختلالات در پرانتز نشان داده شده است. ADA، آدنوزین دآمیناز؛ BTK، بروتون تیروزین کیناز؛ CD40L، لیگاند CD40 (همچنین به نام CD154). CVID، نقص ایمنی متغیر شایع؛ SCID، نقص ایمنی مرکب شدید.

آنزیم دخیل در متابولیسم پورین می‌باشد. نقص ADA، منجر به تجمع متابولیت‌های آدنوزین و دئوکسی آدنوزین تری‌فسفات می‌شود که موجب مهار سنتز DNA شده و برای تکثیر پیش‌سازهای لنفوسیت‌ها سمی می‌باشند. دیگر اشکال اتوزوم مغلوب SCID ناشی از نقص در ژن‌های کدکنندهٔ ریکامبیناز[1] می‌باشند که ریکامبیناز مسئول بازآرایی ژن‌های گیرنده آنتی‌ژن در لنفوسیت و سایر جهش‌های نادر که بلوغ لنفوسیت‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهند، می‌باشد.

ریخت‌شناسی

تیموس کوچک است و فاقد سلول‌های لنفاوی می‌باشد. در SCID وابسته به X، تیموس حاوی لوبول‌هایی از سلول‌های اپی‌تلیال تمایز نیافته مشابه با تیموس جنینی می‌باشند، در حالی که در SCID ناشی از نقص ADA، بقایای اجسام هاسال یافت می‌شود. در هر دو بیماری، بافت‌های لنفاوی ثانویه هیپوپلاستیک هستند و همراه با تخلیهٔ شدید نواحی سلول T و در برخی موارد تخلیهٔ شدید نواحی مربوط به هر دو نوع سلول T و B می‌باشند.

به تازگی، پیوند HSC تبدیل به اساس درمان شده است. SCID وابسته به X اولین بیماری است که در آن ژن‌درمانی موفقیت‌آمیز بوده است. برای ژن‌درمانی، یک ژن γc طبیعی، با استفاده از یک ناقل ویروسی در HSCs گرفته شده از بیماران، بیان می‌شود و این سلول‌ها سپس مجدداً به بیمار پیوند زده

1- Recombinase

می‌شوند. تجربهٔ بالینی اندک است، اما برخی از بیماران بیش از یک دهه پس از درمان، بازسازی مطلوب مجدد سیستم‌های ایمنی‌شان را نشان داده‌اند. متأسفانه، با این وجود حدود ۲۰٪ بیمارانی که ناقل ویروسی نسل اول را دریافت کرده‌اند، مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد سلول T (T-ALL) شدند (فصل ۱۰) که خطرات این روش خاص ژن درمانی را نشان می‌دهد. تکثیر نئوپلاستیک سلول T در این مورد احتمالاً نتیجهٔ الحاق ویروس به درون ژنوم در مجاورت یک انکوژن است که منجر به فعال‌شدن این انکوژن می‌شود. پروتکل‌های فعلی از ناقل‌های جدیدی استفاده می‌کنند که ویژگی‌های ایمنی بالا دارند. بیماران دچار نقص ADA نیز با پیوند HSC و جدیداً با تجویز آنزیم یا ژن درمانی، شامل ورود ژن ADA طبیعی به پیش‌سازهای سلول T درمان شده‌اند.

آگاماگلوبولینمی وابسته به X

آگاماگلوبولینمی وابسته به X (XLA) یا بیماری بروتون با اختلال در تمایز سلول‌های pre-B به سلول‌های B بالغ و در نتیجه، عدم حضور آنتی‌بادی‌ها (گاماگلوبولین) در خون مشخص می‌گردد. یکی از شایع‌ترین اشکال نقص ایمنی اولیه که در حدود ۱ در ۱۰۰,۰۰۰ نوزاد پسر رخ می‌دهد همین بیماری است. در طول بلوغ طبیعی سلول B، بازآرایی ژن‌های زنجیره سنگین ایمونوگلوبولین (Ig) ابتدا در سلول‌های B در حال بلوغ که Pre-B نامیده می‌شوند اتفاق می‌افتد و به دنبال آن بازآرایی ژن‌های زنجیره سبک رخ می‌دهد. در هر مرحله، پیام‌هایی از اجزای بیان شدهٔ گیرنده آنتی‌ژن دریافت می‌شود که بلوغ را به مرحلهٔ بعدی به پیش می‌برد؛ این سیگنال‌ها به عنوان کنترل کننده‌های کیفیت عمل می‌کنند، تا اطمینان حاصل شود که پروتئین‌های گیرندهٔ صحیح، در حال تولید هستند. در XLA، بلوغ سلول B پس از بازآرایی اولیه ژن زنجیره سنگین متوقف می‌شود که به دلیل جهش در ژن کدکنندهٔ تیروزین کینازی است که در ارتباط با گیرنده سلول pre-B بوده و در انتقال سیگنال سلول pre-B دخالت دارد. این کیناز، پروتون تیروزین کیناز[1] *(BTK)* نامیده می‌شود. هنگامی که BTK غیرعملکردی است، گیرنده سلول pre-B نمی‌تواند برای پیشبرد سیر بلوغ به سلول‌ها ارسال سیگنال نماید. در نتیجه، زنجیره‌های سبک Ig تولید نمی‌شوند و مولکول Ig کامل که حاوی زنجیره‌های سنگین و سبک است یکپارچه نمی‌شوند و به غشای سلول انتقال نمی‌یابند، اگرچه زنجیره‌های سنگین آزاد می‌توانند در سیتوپلاسم یافت شوند. از آنجایی که ژن BTK بر روی کروموزوم X قرار دارد، این اختلال تنها در مردها مشاهده می‌شود. موارد تک‌گیر با ویژگی‌های مشابه در زنان توصیف شده است که احتمالاً به دلیل جهش‌هایی در ژن‌های دیگری است که عملکرد در مسیر مشابه دارند.

به طور کلاسیک، این بیماری با کاهش شدید در تعداد سلول‌های B در خون و اعضای لنفاوی ثانویه و غیاب مراکز زایا و پلاسماسل‌ها در این اعضا مشخص می‌شود. تعداد سلول‌های T و پاسخ‌های آن طبیعی هستند. این بیماری معمولاً تا حدود ۶ ماهگی ظاهر نمی‌شود، زیرا آنتی‌بادی‌های مادری که از جفت منتقل شده‌اند، تا این زمان حفاظت کافی ایجاد می‌کنند. در اکثر موارد، عفونت‌های باکتریایی راجعهٔ مجاری تنفسی مانند فارنژیت حاد و مزمن، سینوزیت، اوتیت مدیا، برونشیت و پنومونی، حاکی از نقص ایمنی زمینه‌ای می‌باشند. تقریباً همیشه، ارگانیسم‌های مسبب هموفیلوس آنفلوانزا، استرپتوکوکوس پنومونیه یا استافیلوکوکوس اورئوس می‌باشند که ارگانیسم‌هایی هستند که به طور طبیعی توسط آنتی‌بادی‌ها اپسونیزه می‌شوند و توسط فاگوسیتوز از بین می‌روند. از آنجایی که آنتی‌بادی‌ها برای خنثی کردن ویروس‌های عفونی خاصی مهم هستند، افراد مبتلا به این بیماری، همچنین مستعد ابتلا به برخی عفونت‌های ویروسی‌اند به ویژه بیماری‌های ناشی از انتروویروس‌ها. این ویروس‌ها دستگاه گوارشی را آلوده می‌کنند و از آنجا از طریق خون به دستگاه عصبی انتشار می‌یابند. بنابراین، ایمن‌شدن با پولیوویروس ضعیف زنده، احتمال خطر پولیومیلیت فلج کننده را دربر دارد و عفونت با اکوویروس، موجب انسفالیت کشنده می‌گردد. ژیاردیا لامبلیا به عنوان یک تک‌یاختهٔ روده‌ای که به طور طبیعی توسط IgA مترشحه کنترل می‌گردد، موجب عفونت‌های پایدار در افراد دارای این بیماری می‌گردد. بسیاری از عفونت‌های داخل سلولی ویروسی، قارچی و تک‌یاخته‌ای، به خوبی توسط ایمنی با واسطه سلول T دست نخورده، کنترل می‌شوند. بنابر دلایل نامشخص، بیماری‌های خودایمنی (مانند آرتریت ایدیوپاتیک جوانان، التهاب روده و درماتومیوزیت) در حدود ۳۵٪ بیماران مبتلا به این بیماری رخ می‌دهد.

درمان آگاماگلوبولینمی وابسته به X، درمان جایگزینی با Igداخل وریدی (IVIG) از منشأ سرم انسانی ذخیره شده، می‌باشد.

1- Broton thyrosine kinase

سندرم دی‌جورج[1] (هیپوپلازی تیموس)

سندرم دی‌جورج ناشی از نقص مادرزادی در تکامل تیموس است که منجر به نقص در بلوغ سلول T می‌شود. سلول‌های T در گره‌های لنفی، طحال و خون محیطی وجود ندارند و شیرخواران مبتلا به این نقص به شدت حساس به عفونت‌های ویروسی، قارچی و تک‌یاخته‌ای هستند. بیماران به دلیل نقص در ایمنی با واسطهٔ سلول T، همچنین به عفونت با باکتری‌های داخل سلولی حساسند. سلول‌های B و ایمونوگلوبولین‌های سرمی معمولاً گرفتار نمی‌شوند.

این اختلال نتیجه‌ای از یک بدشکلی تکاملی است که کیسه‌های حلقی سوم و چهارم را متأثر می‌کند، ساختارهایی که تبدیل به تیموس، غدد پاراتیروئید و بخش‌هایی از دهان و قوس آئورتیک می‌شوند. بنابراین، علاوه بر نقایص تیموس و سلول T، هیپوپلازی غده پاراتیروئید که منجر به تتانی هیپوکلسمیک می‌شود و همچنین دیگر ناهنجاری‌های تکاملی خط میانی ممکن است وجود داشته باشد (سندرم ولوکاردیوفاشیال). در ۹۰٪ موارد سندرم دی‌جورج، یک حذف در ناحیه کروموزومی ۲۲q۱۱ وجود دارد (سندرم حذف ۲۲q۱۱.۲) که در فصل ۴ مورد بحث قرار می‌گیرد. پیوند بافت تیموس به طور موفقیت‌آمیزی برخی از شیرخواران مبتلا را درمان کرده است، ولی در بیشتر بیماران، ایمنی با افزایش سن به طور خودبخودی بهبود می‌یابد و بنابراین این درمان ضروری نمی‌باشد.

سندرم هیپر IgM

این بیماری با تولید سطوح طبیعی (یا حتی بیش از حد طبیعی) آنتی‌بادی‌های IgM و کاهش سطوح ایزوتیپ‌های IgG، IgA و IgE مشخص می‌شود؛ نقص زمینه‌ای یک ناتوانی سلول‌های T در فعال کردن سلول‌های B و ماکروفاژها است. بسیاری از عملکردهای سلول‌های T یاریگر CD4+، نیازمند درگیرشدن CD40 بر روی سلول‌های B، ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک با CD40L (که همچنین CD154 نامیده می‌شود) بیان شده بر روی سلول‌های T فعال شده با آنتی‌ژن است. این تعامل، تغییر کلاس Ig و بلوغ میل اتصالی در سلول‌های B را القا می‌کند و فعالیت‌های میکروب‌کشی ماکروفاژها را تحریک می‌کند. تقریباً ۷۰٪ افراد دچار سندرم هیپر IgM، دارای شکل وابسته به X بیماری هستند که ناشی از جهش‌هایی در ژن کدکنندهٔ CD40L است. در بیماران باقیمانده، این بیماری به صورت الگوی اتوزوم مغلوب به ارث می‌رسد که ناشی از جهش‌های حذف عملکرد است که یا در ژن‌های کدکنندهٔ CD40 یا در آنزیمی به نام دآمیناز القاء شده با فعالیت[2] (AID) رخ می‌دهند. AID یک آنزیم ویرایش کنندهٔ DNA است که برای تغییر کلاس Ig و بلوغ میل اتصالی مورد نیاز است.

بیماران با عفونت‌های چرکی راجعه به دلیل سطوح اندک آنتی‌بادی‌های IgG اپسونیزه کننده مراجعه می‌کنند. بیماران مبتلا به نقص‌های CD40L، یا CD40 همچنین به پنومونی ناشی از ارگانیسم داخل سلولی پنوموسیستیس ژیروویسی حساس هستند، زیرا فعال شدن ماکروفاژ با واسطهٔ CD40L که یک واکنش کلیدی در ایمنی با واسطهٔ سلول T است، دچار اختلال شده است. گاهی اوقات، آنتی‌بادی‌های IgM با سلول‌های خونی واکنش نشان می‌دهند و آنمی همولیتیک خودایمن، ترومبوسیتوپنی و نوتروپنی ایجاد می‌شود. در بیماران مسن‌تر، ممکن است یک تکثیر پلاسماسل‌های تولیدکنندهٔ IgM وجود داشته باشد که در مخاط دستگاه گوارشی ارتشاح پیدا می‌کنند.

نقص ایمنی متغیر شایع (CVID)[3]

نقص ایمنی متغیر شایع (CVID) یک گروه غیریکنواخت از اختلالاتی است که ویژگی مشترک آنها هیپوگاما گلوبولینمی است که عموماً تمام کلاس‌های آنتی‌بادی را درگیر می‌کند، اما گاهی اوقات تنها IgG را متأثر می‌کند. تشخیص نقص ایمنی متغیر شایع براساس حذف دیگر دلایل به خوبی شناخته شدهٔ کاهش تولید آنتی‌بادی است. شیوع تخمینی بیماری حدود ۱ در ۵۰,۰۰۰ است.

اگرچه اکثر بیماران دارای تعداد طبیعی از سلول‌های B بالغ هستند، اما پلاسماسل‌ها وجود ندارند که نشان‌دهندهٔ توقف تمایز سلول B است. مناطق حاوی سلول B در بافت‌های لنفاوی ثانویه (فولیکول‌های لنفاوی در گره‌ها، طحال و بافت‌های مخاطی) اغلب هیپرپلاستیک می‌شوند، شاید به این دلیل که سلول‌های B می‌توانند در پاسخ به آنتی‌ژن تکثیر یابند، اما به پلاسماسل‌های تولیدکنندهٔ آنتی‌بادی تمایز نمی‌یابند. تولید ناقص آنتی‌بادی، به طور متغیری به نقایص ذاتی سلول B و نقص در فعالیت کمکی سلول T نسبت داده می‌شود. دلایل ژنتیکی مختلفی کشف شده است، از جمله جهش‌هایی در گیرنده

1- Di George syndrome
2- Activation-iduced deaminase
3- Common variable immunodeficiency

برای سیتوکین‌های فعال‌کننده لنفوسیت B و جهش‌هایی در یک مولکول به نام ICOS[1] (محرک کمکی القایی) که یک همولوگ CD28 است و در عملکرد سلول‌های T یاریگر فولیکولی مشارکت می‌کند. با این وجود، در بیش از ۹۰٪ موارد، اساس ژنتیکی ناشناخته است.

بیماران عموماً با عفونت‌های باکتریایی سینوسی ریوی راجعه مراجعه می‌کنند. حدود ۲۰٪ بیماران دارای عفونت‌های هرپس ویروس راجعه می‌باشند و همچنین عفونت‌های انتروویروسی جدی ایجادکنندهٔ مننگوانسفالیت ممکن است رخ دهد. افراد مبتلا به این اختلال همچنین مستعد ابتلا به اسهال مداوم ناشی از ژیاردیا لامبلیا می‌باشند. برخلاف آگاماگلوبولینمی وابسته به X، CVID هر دو جنسیت به طور مساوی را مبتلا می‌کند و شروع علائم دیرتر و در کودکی یا بلوغ است. همانند آگاماگلوبولینمی وابسته به X، این بیماران دارای شیوع بالایی از بیماری‌های خودایمنی (تقریباً ۲۰٪) از جمله آرتریت روماتوئید می‌باشند. خطر بدخیمی لنفاوی نیز افزایش می‌یابد و افزایش سرطان معده نیز گزارش شده است.

نقص مجزای IgA

این بیماری شایع‌ترین بیماری نقص ایمنی اولیه است که حدود ۱ نفر از هر ۷۰۰ نفر از نژاد اروپایی را مبتلا می‌کند و در همه جای دنیا رخ می‌دهد. همان‌طور که پیش‌تر ذکر شد، IgA ایمونوگلوبولین اصلی ترشحات مخاطی است و بنابراین در دفاع مجاری تنفسی و گوارشی دخالت دارد. دفاع مخاطی ضعیف به دلیل نقص IgA بیماران را مستعد ابتلا به عفونت‌های گوارشی و سینوسی ریوی راجعه می‌کند. اگرچه که بیشتر بیماران علامتدار نیستند. حدود ۲٪ بیماران، مبتلا به سلیاک می‌شوند. به نظر می‌رسد که پاتوژنز نقص IgA شامل توقف تمایز انتهایی سلول‌های B ترشح کنندهٔ IgA به پلاسماسل‌ها باشد؛ آنتی‌بادی‌های زیرگروه‌های IgM و IgG در سطوح طبیعی یا حتی بیشتر از طبیعی وجود دارند. زمانی که انتقال خون با خون دارای سطح طبیعی IgA اتفاق بیفتد، برخی بیماران، واکنش آنافیلاکتیک نشان می‌دهند چرا که سیستم ایمنی میزبان، IgA انتقال یافته را به عنوان پروتئین خارجی شناسایی می‌کند. اساس مولکولی این نقص به درستی درک نشده است.

نقایص دیگر در فعال‌شدن لنفوسیت‌ها

موارد نادر بسیاری از نقایص فعال شدن لنفوسیت‌ها توصیف شده است که مسیرهای پیام‌رسانی گیرنده آنتی‌ژن و مسیرهای بیوشیمیایی مختلف را متأثر می‌سازند. وجود نقص در پاسخ‌های Th1، توأم با عفونت‌های مایکوباکتریایی آتیپیک است و پاسخ‌های Th17 معیوب باعث کاندیدیازیس مخاطی جلدی مزمن به علاوهٔ عفونت‌های باکتریایی پوست می‌گردند (اختلالی که سندرم جاب *(Job)* نامیده می‌شود).

نقایص ایمنی توأم با بیماری‌های سیستمیک

در برخی از اختلالات سیستمیک ارثی، نقص ایمنی یک مشکل بالینی واضح است. دو مثال واضح چنین بیماری‌هایی در ادامه بحث می‌شود.

- سندرم ویسکوت- آلدریچ یک بیماری وابسته به X است که با ترومبوسیتوپنی، اگزما و حساسیت شدید به عفونت راجعه مشخص می‌شود که منجر به مرگ زودرس می‌گردد. تیموس حداقل در ابتدای سیر بیماری طبیعی است، اما فقدان پیشرونده‌ای از لنفوسیت‌های T در خون و مناطق سلول T (نواحی پاراکورتیکال) گره‌های لنفی، همراه با نقایص متغیر در ایمنی سلولی وجود دارد. بیماران آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن‌های پلی‌ساکاریدی تولید نمی‌کنند و پاسخ به آنتی‌ژن‌های پروتئینی ضعیف است. سطح IgM در سرم اندک است، اما سطح IgG معمولاً طبیعی است و به طور متناقضی، IgA و IgE اغلب افزایش می‌یابند. این سندرم ناشی از جهش‌هایی در ژن وابسته به X کد کنندهٔ پروتئین سندرم ویسکوت آلدریچ (WASP) است. WASP متعلق به خانواده‌ای از پروتئین‌های پیام‌رسان است که گیرنده‌های غشایی مانند گیرنده‌های آنتی‌ژن را به اجزای اسکلت سلولی مرتبط می‌سازد. پروتئین WASP در پاسخ‌های وابسته به اسکلت سلولی از جمله مهاجرت سلولی و هدایت سیگنال دخالت دارد، اما چگونگی مشارکت در این عملکردهای لنفوسیتی و پلاکتی نامشخص است. تنها درمان این بیماری پیوند HSC است.
- آتاکسی تلانژکتازی یک اختلال اتوزوم مغلوب است که با قدم برداشتن غیرطبیعی (آتاکسی)، بدشکلی‌های عروقی (تلانژکتازی)، نقایص عصبی، افزایش بروز تومورها و نقص ایمنی مشخص می‌شود. نقایص ایمونولوژیک از شدت‌های مختلفی برخوردارند و ممکن است هر دو نوع سلول B و T را متأثر سازند. برجسته‌ترین ناهنجاری‌های ایمنی همورال

1- Inducible costimulator

تولید ناقص آنتی‌بادی‌های با کلاس تغییر یافته، عمدتاً IgA و IgG2 می‌باشند. نقایص سلول T معمولاً کمتر مشهودند و ممکن است توأم با هیپوپلازی تیموس باشند. بیماران مبتلا با افزایش سن، دچار عفونت‌های باکتریال مجاری تنفسی فوقانی و تحتانی، رخدادهای خودایمن متعدد و افزایش شیوع سرطان به خصوص تومورهای لنفاوی می‌گردند. ژن مسئول این اختلال، پروتئینی را به نام ATM (آتاکسی تلانژکتازی جهش یافته) کد می‌کند که یک حسگر تخریب DNA است که نقاط بازرسی چرخهٔ سلولی و آپوپتوز را در سلول‌های دارای DNA تخریب شده، فعال می‌کند. فقدان ATM همچنین منجر به ناهنجاری‌هایی در Ig و نوترکیبی ژن TCR (و بنابراین نقایصی در تولید گیرنده‌های آنتی‌ژنی) و تغییر کلاس ایزوتیپ آنتی‌بادی غیرطبیعی می‌شود. فرآیندی که نیاز به نظم در شکست و پیوستگی مجدد ژن‌های گیرنده آنتی‌ژن دارد.

نقایص در ایمنی ذاتی

نقایص ارثی در پاسخ ایمنی ذاتی اولیه، به طور مشخصی عملکردهای لکوسیتی یا سیستم کمپلمان را درگیر می‌کنند و منجر به افزایش حساسیت به عفونت‌ها می‌شوند (جدول ۵-۱۰).

نقایص در عملکرد لکوسیتی

- نقایص چسبندگی لکوسیت[1] *(LADs)* ناشی از نقایص ارثی در مولکول‌های چسبندگی است که موجب نقص فراخوانی لکوسیت‌ها به محل‌های عفونت می‌شود و در نتیجه عفونت‌های باکتریایی راجعه حاصل می‌شود. LAD1 ناشی از نقایص در زنجیرهٔ β_2 است که در اینتگرین‌های LFA-1 و Mac-1 مشترک است، در حالی که LAD_2 ناشی از نقص در فوکوزیل ترنسفراز است که برای سنتز سیالیل لوئیس X دارای عملکرد، مورد نیاز می‌باشد که این ماده لیگاند E سلکتین و P سلکتین است (فصل ۲).
- بیماری گرانولوماتوز مزمن[2] ناشی از نقایص ارثی در ژن‌های کدکنندهٔ اجزای فاگوسیت اکسیداز است که یک آنزیم فاگولیزوزومال است که ROS تولید می‌کند مانند سوپراکسید و منجر به کشتن ناقص باکتری‌ها و حساسیت به عفونت باکتریایی راجعه می‌شود. نام این بیماری ناشی از واکنش التهابی مزمن غنی از ماکروفاژ است که در مکان‌هایی از عفونت ظاهر می‌شود که دفاع نوتروفیلی اولیه کافی نیست. این مجموعه از ماکروفاژهای فعال شده، گرانولوم‌هایی را برای احاطه‌کردن میکروب‌ها تشکیل می‌دهند. دو گونه بیماری وجود دارد. نوع وابسته به X و

جدول ۵-۱۰. نقایص ایمنی ارثی در لکوسیت‌های فاگوسیتیک و سیستم کمپلمان

بیماری	نقص
نقایصی در عملکرد لکوسیت	
نقص چسبندگی لکوسیتی ۱	چسبندگی ناقص لکوسیتی به دلیل جهش‌هایی در زنجیرهٔ βاینتگرین‌های CD11/CD18
نقص چسبندگی لکوسیتی ۲	چسبندگی ناقص لکوسیتی به دلیل جهش‌هایی در فوکوزیل ترانسفراز مورد نیاز برای تولید الیگوساکارید سیالیله (گیرنده برای سلکتین‌ها)
سندرم چدیاک هیگاشی	کاهش عملکردهای لکوسیتی به دلیل جهش‌هایی در پروتئین دخیل در عبور غشای لیزوزومی
بیماری گرانولوماتوز مزمن	کاهش انفجار اکسیداتیو
وابسته به X	فاگوسیت اکسیداز (اجزای غشایی)
اتوزوم مغلوب	فاگوسیت اکسیداز (اجزای سیتوپلاسمی)
نقص میلوپراکسیداز	کاهش کشتن میکروبی به دلیل سیستم معیوب $MPO\text{-}H_2O_2$
نقایص در سیستم کمپلمان	
کمبود C4، C2	فعال‌شدن ناقص مسیر کلاسیک؛ منجر به کاهش مقاومت در برابر عفونت و کاهش پاکسازی کمپلکس‌های ایمنی می‌شود
کمبود C3	نقایص در تمام عملکردهای کمپلمان
کمبود پروتئین‌های تنظیم کننده کمپلمان	فعال‌شدن بیش از حد کمپلمان؛ سندرم‌های بالینی شامل آنژیوادم، هموگلوبینوری حمله‌ای و غیره

1- Leukocyte-Adhesion defects
2- Chronic granolumatous disease

اتوزوم مغلوب که در هر کدام پروتئین‌های خاصی تحت تأثیر قرار می‌گیرند (جدول ۱۰-۵).

- سندرم چدیاک هیگاشی توسط الحاق ناقص لیزوزوم‌ها مشخص می‌شود که منجر به پاکسازی فاگوسیتی ناقص میکروب‌ها و حساسیت به عفونت‌ها می‌شود. ناهنجاری‌های اصلی لکوسیتی، نوتروپنی، دگرانولاسیون ناقص و کشتن با تأخیر میکروب‌هاست. لکوسیت‌های مبتلا، حاوی گرانول‌های بزرگی هستند که به راحتی در گسترش‌های خون محیطی مشاهده می‌شوند و گمان می‌رود که ناشی از نقص در الحاق فاگولیزوزومی هستند. به علاوه، ناهنجاری‌هایی در ملانوسیت‌ها (منجر به آلبینیسم)، سلول‌های دستگاه عصبی (توأم با نقایص عصبی) و پلاکت‌ها (منجر به اختلالات خونریزی دهنده) وجود دارند. آنها در معرض خطر بالای ابتلا به لنفوهیستیوسیتوز هموفاگوسیتیک هستند (فصل ۱۰). ژن مرتبط به این ناهنجاری، یک پروتئین سیتوزولی بزرگ به نام LYST را کد می‌کند که عبور و مرور لیزوزومی را تنظیم می‌نماید.
- نقایص *TLR* نادر هستند اما اطلاعات آموزنده‌ای را فراهم می‌کنند. جهش‌هایی در TLR3 به عنوان گیرنده‌ای برای RNA ویروسی، منجر به انسفالیت هرپس سیمپلکس راجعه می‌شود و جهش‌هایی در MYD88 به عنوان یک پروتئین تطابقی مورد نیاز برای ارسال پیام در پایین دست TLRهای متعدد، باعث ایجاد پنومونی‌های باکتریایی مخرب می‌گردد.
- نقص سیتوکین‌ها می‌تواند توسط جهش‌هایی در ژن‌های کدکننده سیتوکین‌ها رخ دهد و یا توسط آنتی‌بادی‌هایی که بر علیه سیتوکین‌ها تولید می‌شوند ایجاد گردد. نقص‌های مرتبط با سیتوکین اینترفرون نوع I ضد ویروسی، همراه با عفونت‌های ویروسی به خصوص انواع شدید COVID19 هستند. جهش‌های مرتبط با گیرنده IL-12، که یک سیتوکین القاکننده Th1 می‌باشد، و یا IFNγ، سیتوکین مؤثر سلول‌های Th1، منجر به افزایش استعداد ابتلا به باکتری‌های داخل سلولی مثل مایکوباکتریوم‌های محیطی که قدرت بیماریزایی کمی دارند و در افراد سالم بیماری ایجاد نمی‌کنند، می‌شوند. این اختلال استعداد مندلی به بیماری مایکوباکتریایی نامیده می‌شود.

نقایص سیستم کمپلمان

نقایص ارثی چندین پروتئین کمپلمان، همراه با نقص ایمنی و یا سایر بیماری‌ها خواهد بود.

- نقص چندین جزء کمپلمان توصیف شده است که نقص C_2 شایع‌ترین آنها است. نقایص C_2 یا C_4 که اجزای ابتدایی مسیر کلاسیک هستند، توأم با افزایش عفونت‌های باکتریایی یا ویروسی می‌باشد. اما بسیاری از بیماران بدون علامت هستند، احتمالاً بدین علت که مسیر آلترناتیو کمپلمان قادر به کنترل اکثر عفونت‌ها است. جالب است که در برخی از بیماران با نقص C_2، C_4 یا C_{1q}، تظاهر غالب به صورت یک بیماری خودایمنی شبه SLE است، احتمالاً بدین دلیل که این پروتئین‌های مسیر کلاسیک کمپلمان در پاکسازی کمپلکس‌های ایمنی دخالت دارند. نقص C_3 نادر است و توأم با عفونت‌های چرکزای شدید به علاوه گلومرولونفریت با واسطهٔ کمپلکس ایمنی است (احتمالاً در نتیجهٔ آنتی‌بادی‌هایی که التهاب به وسیله مداخله گیرنده Fc را موجب می‌شوند چرا که فعالیت کمپلمان دچار نقص است). باکتری‌های نایسریا (گنوکک و مننگوکک) در حالت طبیعی توسط کمپلکس حمله غشایی (C_5 تا C_9) پاکسازی می‌شود. چرا که دیواره‌های سلولی نازک آن بسیار حساس به فعالیت‌های لیتیک کمپلمان می‌باشد. هنگامی که نقص در این اجزای تأخیری وجود دارد، بیماران مستعد عفونت راجعه با این ارگانیسم‌ها می‌شوند.
- نقایص در پروتئین‌های تنظیمی کمپلمان منجر به التهاب شدید یا آسیب سلولی می‌شود. کمبود مهارکنندهٔ C_1 *(C_1-INH)* به یک اختلال غالب اتوزوم به نام آنژیوادم ارثی منجر می‌شود. C_1 INH مهارکنندهٔ بسیاری از پروتئازها از جمله کالیکرئین و فاکتور انعقادی XII است که هر دوی آنها در تولید پپتیدهای وازواکتیو مانند برادی‌کینین دخالت دارند. بنابراین، فعالیت ناقص C_1 INH منجر به تولید بیش از حد برادی‌کینین می‌شود که یک متسع کنندهٔ عروقی قوی است. بیماران مبتلا دارای اپیزودهایی از ادم هستند که پوست و سطوح مخاطی مانند حنجره و دستگاه گوارشی را مبتلا می‌کنند. نقایص سایر پروتئین‌های تنظیمی کمپلمان علت هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه (فصل ۱۰) و در برخی موارد سندرم اورمیک همولیتیک (فصل ۱۲) می‌باشند.

نقایص ایمنی ثانویه (اکتسابی)

نقایص ایمنی ثانویه (اکتسابی) ممکن است در موارد زیر وجود داشته باشد: سرطان، به خصوص آنهایی که مغز استخوان طبیعی را درگیر می‌کنند (مثل لوکمی‌ها)، دیابت و دیگر بیماری‌های متابولیک، سوءتغذیه، و در بیمارانی که شیمی‌درمانی یا رادیوتراپی برای سرطان می‌شوند یا داروهای سرکوبگر ایمنی برای جلوگیری از رد پیوند یا درمان بیماری‌های خودایمن مصرف می‌کنند **(جدول ۱۱-۵)**. به عنوان یک گروه، نقایص ایمنی ثانویه از اختلالات با منشأ ژنتیکی اولیه شایع‌تر هستند. در ادامه مهم‌ترین بیماری نقص ایمنی ثانویه بحث می‌شود به نام AIDS که تبدیل به یکی از بزرگ‌ترین مشکلات زندگی انسان شده است.

جدول ۱۱-۵. دلایل نقص‌های ایمنی ثانویه (اکتسابی)

علت	مکانیسم
عفونت ویروس نقص ایمنی انسان	کاهش سلول‌های T یاریگر CD4+
درگیری مغز استخوان توسط سرطان‌ها (مثل لوسمی‌ها)	کاهش تکامل لکوسیتی به دلیل حذف پیش‌سازهای طبیعی لکوسیت‌ها
سرکوب ایمنی برای رد پیوند، بیماری‌های خودایمنی	پاسخ‌های لنفوسیت‌های بالغ و سایر سلول‌های ایمنی را مختل می‌کند
درمان‌های سرطان با شیمی‌درمانی و اشعه درمانی	کاهش پیش‌سازهای مغز استخوان برای تمام لکوسیت‌ها
سوءتغذیه حاد شدید	اختلالات متابولیکی مانع بلوغ و عملکرد لنفوسیتی می‌شود
برداشتن طحال	کاهش فاگوسیتوز میکروب‌ها

سندرم نقص ایمنی اکتسابی

سندرم نقص ایمنی اکتسابی (AIDS) ناشی از ویروس نقص ایمنی انسانی رتروویروسی (HIV) است و با سرکوب ایمنی شدید مشخص می‌شود که منجر به عفونت‌های فرصت‌طلب، نئوپلاسم‌های ثانویه و تظاهرات عصبی می‌شود. اگرچه AIDS ابتدا در دهۀ ۱۹۸۰ به عنوان یک بیماری مشخص شناخته شد، بیش از ۳۴ میلیون مرگ منسوب به HIV/AIDS است و تقریباً به طور سالیانه ۱ میلیون مرگ در اثر آن رخ می‌دهد. حدود ۳۸ میلیون فرد مبتلا به HIV در سراسر دنیا وجود دارد که حدود ۷۰٪ آنها در آفریقا و ۲۰٪ در آسیا هستند. داروهای ضد رتروویروسی مؤثر و روش‌های پیشگیری پیش از مواجهه با ویروس گسترش زیادی پیدا کرده‌اند، اما این عفونت، در بخش‌هایی از جهان که چنین درمان‌هایی به طور گسترده در دسترس نیست همچنان در حال انتشار است. از آنجایی که تعداد بیمارانی که با HIV زندگی می‌کنند، رو به افزایش است، باید اقدامات محافظتی جهت پیشگیری از گسترش بیماری انجام شود. تاکنون هیچ درمان قطعی و یا واکسن برای این بیماری وجود ندارد.

هزینه پزشکی و اجتماعی بیمار AIDS منجر به ایجاد تحقیقاتی با هدف درک این طاعون مدرن و توانایی بسیار آن در ناتوان ساختن مکانیسم‌های دفاعی میزبان شده است. متون مرجع در مورد HIV و AIDS بسیار گسترده است. ما در اینجا اطلاعات در دسترس فعلی با توجه به ویژگی‌های اپیدمیولوژیک، پاتوژنز و بالینی عفونت HIV را خلاصه می‌کنیم.

اپیدمیولوژی

انتقال HIV تحت شرایطی رخ می‌دهد که تبادل خون یا مایعات خونی حاوی ویروس یا سلول‌های آلوده به ویروس را تسهیل کنند. این ویروس با ورود به سطح مخاطی و یا توسط تزریق انتقال پیدا می‌کند. HIV هیچ مخزن حیوانی ندارد و نمی‌تواند در آئروسل‌ها باقی بماند، بنابراین عفونت از طریق استنشاق، خوردن و یا تماس پوستی اتفاق نمی‌افتد. مهم‌ترین راه‌های انتقال بیماری موارد زیر هستند.

- انتقال جنسی شایع‌ترین روش انتقال عفونت است. در ایالات متحده، عمدتاً در مردانی دیده می‌شود که رابطه جنسی با مردان دیگر برقرار می‌کنند (حدود ۷۰٪ موارد ابتلا جدید) ولی هم‌چنین از طریق ارتباط با جنس مخالف هم اتفاق می‌افتد (حدود ۲۰٪). در آسیا و آفریقا، ارتباط جنسی با جنس مخالف روش غالب ابتلا است و به دلیل میزان بالای عفونت در این مناطق، بیشتر از ۸۰٪ موارد عفونت جدید در سراسر دنیا را این شیوه انتقال موجب می‌شود. میزان بالای ویروس در منبع عفونت، نوع رابطه جنسی و سایر بیماری‌های مقاربتی همزمان، فاکتورهای خطر برای این روش انتقال می‌باشند.
- انتقال تزریقی HIV در ایالات متحده، عمدتاً در میان معتادان تزریقی به دلیل استفاده از سوزن و سرنگ

مشترک آلوده رخ می‌دهد. این شیوه مسئول ۶٪ موارد ابتلای جدید در ایالات متحده است. انتقال ویروس از طریق تزریق خون و محصولات خونی به دلیل پروتکل‌های غربالگری رایج به شدت کاهش پیدا کرده است.

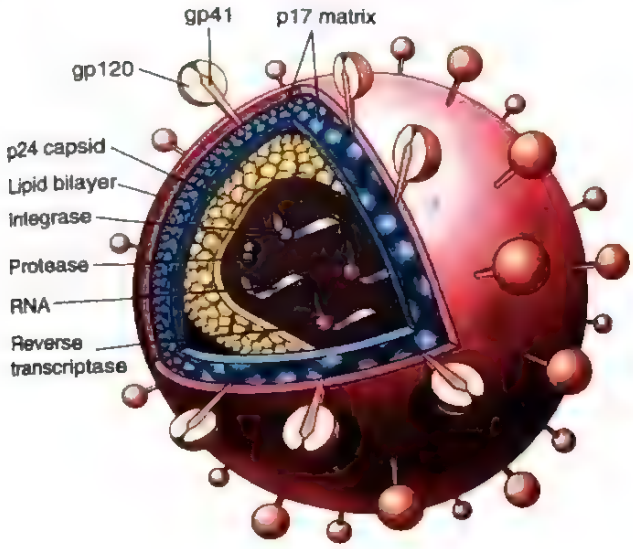
- انتقال مادر به نوزاد. علت اصلی ایدز در کودکان است. که حدود ۲٪ کل موارد را شامل می‌شود. عمدتاً در هنگام زایمان از طریق کانال زایمانی رخ می‌دهد ولی هم‌چنین می‌تواند از طریق شیر آلوده هم رخ دهد. درمان ضد ویروسی در مادران باردار آلوده، به شدت این شیوه انتقال را کاهش داده است. زایمان از طریق برش سزارین، قبل از پاره‌شدن غشاهای جفتی نیز خطر انتقال را کاهش می‌دهد.
- تقریباً در ۵٪ موارد، فاکتور خطر را نمی‌توان مشخص کرد.

ویژگی‌های HIV

HIV یک رتروویروس انسانی غیرتغییر شکل دهنده است که متعلق به خانوادهٔ لنتی‌ویروس می‌باشد. دو شکل متفاوت از نظر ژنتیکی، اما مرتبط HIV به نام‌های HIV-1 و HIV-2 از بیماران جدا شده‌اند. HIV-1 شایع‌ترین نوع مرتبط با AIDS در ایالات متحده، اروپا و آفریقای مرکزی است، در حالی که HIV-2 موجب بیماری مشابهی عمدتاً در هند و آفریقای غربی می‌شود. بحث بعدی اساساً مرتبط به HIV-1 است، اما به طور کلی قابل تعمیم به HIV-2 نیز می‌باشد.

ساختار HIV

مشابه اکثر رتروویروس‌ها، ویریون HIV-1 کروی شکل است و حاوی یک هستهٔ الکترون متراکم و مخروطی‌شکل است که توسط یک پوشش لیپیدی مشتق از غشای سلول میزبان احاطه می‌شود **(شکل ۳۱-۵)**. هستهٔ این ویروس حاوی ۱) پروتئین کاسپید اصلی p24؛ ۲) پروتئین نوکلئوکپسید p7/p9، ۳) دو کپی از RNA ژنومی ویروس و ۴) سه آنزیم ویروسی (پروتئاز، ترانس‌کریپتاز معکوس و اینتگراز) می‌باشد. p24 فراوان‌ترین آنتی‌ژن ویروسی است و آنتی‌ژنی است که توسط آزمایشات تشخیص عفونت HIV که به طور گسترده استفاده می‌شود، شناسایی می‌گردد. هستهٔ ویروسی توسط یک پروتئین ماتریکس به نام *p17* احاطه می‌شود که در زیر پوشش ویریونی قرار دارد. ۲ گلیکوپروتئین ویروسی به نام‌های gp120 و gp41 که برای عفونت سلول‌ها توسط HIV ضروری هستند، بر روی پوشش ویروسی نشان‌دار شده‌اند.



شکل ۳۱-۵. ساختار ویریون ویروس نقص ایمنی انسان ۱ (HIV). ذرهٔ ویروسی توسط یک دو لایهٔ لیپیدی مشتق از سلول میزبان پوشیده می‌شود و توسط گلیکوپروتئین‌های ویروسی gp41 و gp120 نشانه‌دار می‌شود.

ژنوم RNAی HIV-1 حاوی ژن‌های *gag*، *pol* و *env* است که مشخصهٔ رتروویروس‌ها هستند. ژن *gag*، پروتئین‌های نوکلئوکپسید را کد می‌کند؛ ژن *pol*، ترانس‌کریپتاز معکوس، اینتگراز و پروتئاز که آنزیم‌های حیاتی برای چرخه زندگی ویروس هستند را کد می‌کند و ژن *env*، p160 که دچار شکست می‌شود تا gp120 و gp41 را تولید کند، کد می‌کند. HIV حاوی چند ژن دیگر هم است از جمله *tat*، *rev*، *vif*، *nef*، *vpr* و *vpu* که سنتز و یکپارچگی ذرات ویروسی عفونی و پاتوژنیسیتهٔ ویروس را تنظیم می‌کنند. پروتئین‌های پوشش ویروس، به خصوص gp120، در میان ایزوله‌های ویروس تغییرات زیادی را نشان می‌دهد که علت آن جهش‌های مکرری است که در ژن *env* می‌تواند اتفاق بیفتد. این موضوع ساخت واکسن برای gp120 را با مشکل مواجه می‌سازد.

پاتوژنز عفونت HIV و AIDS

نقص ایمنی شدید که اساساً ایمنی سلولی را متأثر می‌کند شاه‌علامت AIDS است. این نقص، اساساً نتیجهٔ عفونت و متعاقباً از دست رفتن سلول‌های CD4+ T می‌باشد. ابتدا به توصیف مکانیسم‌هایی می‌پردازیم که در ورود ویروس به سلول‌های T و ماکروفاژها و چرخهٔ تکثیری ویروس درون سلول‌ها دخالت دارند.

چرخهٔ زندگی HIV

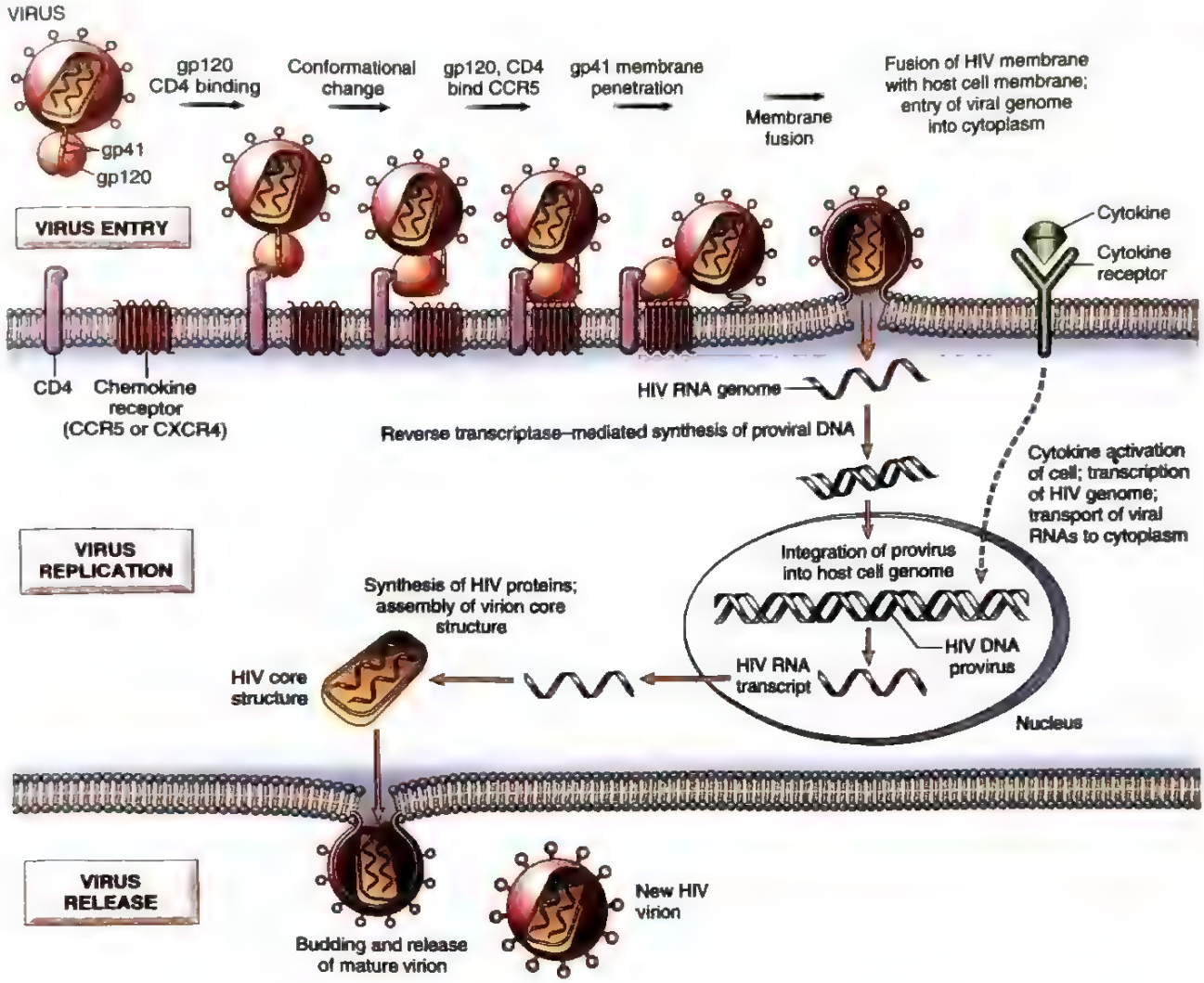
چرخهٔ زندگی HIV شامل عفونت سلول‌ها، الحاق پرووویروس به درون ژنوم سلول میزبان، فعال‌شدن تکثیر ویروس و تولید و آزادشدن ویروس عفونت‌زا می‌باشد (شکل ۳۲-۵).

عفونت سلول‌ها توسط HIV **HIV سلول‌ها را از طریق استفاده از مولکول CD4 به عنوان یک گیرنده و گیرنده‌های کموکاین‌های مختلف به عنوان گیرنده‌های کمکی آلوده می‌سازد.** اتصال HIV gp120 به CD4 برای عفونت ضروری است و در تمایل ویروس برای سلول CD4+ T نقش دارد. با این وجود، اتصال به CD4 برای عفونت کافی نیست، زیرا gp120 در HIV همچنین باید به مولکول‌های دیگر سطح سلول (گیرنده‌های کمکی) جهت ورود به سلول متصل شود. گیرنده‌های کموکاین به ویژه CCR5 و CXCR4 عهده‌دار این وظیفه هستند. سویه‌های مختلف HIV می‌توانند از طریق استفاده‌شان از این گیرنده‌های کمکی از یکدیگر افتراق داده شوند. سویه‌های R5 از CCR5، سویه‌های X4 از CXCR4 و برخی سویه‌ها (R5X4) از هر دو استفاده می‌کنند. سویه‌های R5 ترجیحاً سلول‌های ردهٔ منوسیت/ ماکروفاژ را آلوده می‌کنند، بنابراین به عنوان *M-tropic* تلقی می‌شوند، در حالی که سویه‌های X4، *T-tropic* هستند و ترجیحاً سلول‌های T را آلوده می‌کنند، اما این تمایزها مطلق نیستند. عفونت عمدتاً توسط سویه‌های T-tropic گسترش می‌یابد. پلی‌مورفیسم‌ها در ژن کدکنندهٔ CCR5، توأم با تغییر حساسیت نسبت به عفونت HIV است. حدود ۱٪ از سفیدپوستان آمریکایی اروپایی تبار ۲ نسخه جهش یافته از ژن CCR5 را به ارث می‌برند و به ایزوله‌های HIV R5 مقاوم هستند. حدود ۲۰٪ از افراد برای این آلل CCR5 حفاظتی، هتروزیگوت هستند؛ این افراد در برابر AIDS محافظت نمی‌شوند، اما شروع بیماری آنها پس از عفونت به تأخیر می‌افتد. تنها هموزیگوت‌های نادری برای این جهش در جمعیت‌های آفریقایی و آسیای شرقی یافت شده‌اند.

جزئیات مولکولی ارتباط بین گلیکوپروتئین‌های HIV و گیرنده‌های سطح سلولی‌شان روشن شده است. قدم ابتدایی در عفونت، اتصال گلیکوپروتئین پوششی gp120 به مولکول‌های CD4 است که منجر به یک تغییر شکل فضایی می‌شود که یک محل شناسایی جدید را بر روی gp120 برای گیرنده‌های کمکی CCR5 یا CXCR4 ایجاد می‌کند. اتصال به گیرنده‌های کمکی، تغییرات شکل فضایی در gp41 را القا می‌کند که موجب آشکارشدن یک منطقهٔ هیدروفوبیک به نام پپتید الحاقی در رأس gp41 می‌شود. این پپتید، به درون غشای سلولی سلول‌های هدف وارد می‌شود و منجر به الحاق ویروس با سلول میزبان می‌شود. پس از الحاق، هستهٔ ویروسی حاوی ژنوم HIV، وارد سیتوپلاسم سلول می‌گردد.

تکثیر ویروسی. هنگامی که ژنوم RNA ویروس داخل سلول شد، دچار رونویسی معکوس می‌شود که منجر به سنتز DNA مکمل دورشته‌ای می‌گردد که DNA پیش‌ویروسی (proviral) نام دارد. در سلول‌های T خاموش (غیر فعال و تقسیم نشده)، DNA پرووویروس در سیتوپلاسم در یک شکل اپیزومال خطی باقی می‌ماند. در سلول‌های T فعال شده و در حال تکثیر، DNA حلقوی می‌شود، وارد هسته شده و سپس با ژنوم میزبان یکی می‌شود. پس از یکی‌شدن، این پرووویروس ممکن است برای چند ماه و یا چند سال خاموش بوده و یک شکلی از عفونت نهفته باشد. از طرفی، DNA پرووویروس، ممکن است رونوشت‌برداری شود و منجر به بیان پروتئین‌های ویروس شود که برای تشکیل ذرات ویروسی کامل مورد نیاز هستند. HIV سلول‌های خاطره‌ای و سلول‌های T فعال شده را آلوده می‌کند، اما برای آلوده کردن سلول‌های T دست‌نخورده (در حال استراحت) کافی نیست.

تکمیل چرخهٔ زندگی ویروس در سلول‌هایی که به طور نهفته آلوده هستند، تنها پس از فعال‌شدن سلول رخ می‌دهد و در مورد اکثر سلول‌های CD4+ T، فعال‌شدن ویروس منجر به مرگ سلول‌های آلوده می‌شود. فعال‌شدن سلول‌های T توسط آنتی‌ژن‌ها یا سیتوکین‌ها، چندین فاکتور رونویسی را افزایش می‌دهد، از جمله NF-κB که از سیتوزول به درون هسته حرکت می‌کند. در هسته، NF-κB به توالی‌های تنظیمی در ژن‌های متعدد از جمله ژن‌های مربوط به سیتوکین‌ها و دیگر واسطه‌های ایمنی متصل می‌شود، و موجب القای رونویسی آنها می‌شود. توالی‌های تکرار طویل انتهایی که در مجاور ژنوم HIV هستند نیز دارای مناطق اتصالی برای NF-κB می‌باشند؛ بنابراین اتصال فاکتور رونویسی، بیان ژن ویروسی را فعال می‌کند. هنگامی که یک سلول CD4+ آلوده به صورت نهفته، با یک آنتی‌ژن محیطی مواجه می‌شود، القای فاکتور رونویسی NF-κB در یک چنین سلولی (یک پاسخ فیزیولوژیک) رونوشت‌برداری DNA پرووویروس HIV را فعال می‌کند (یک پیامد پاتولوژیک) و در نهایت منجر به تولید ویریون‌ها و مرگ سلول می‌شود. به علاوه، TNF و



شکل ۳۲-۵. چرخهٔ زندگی HIV، که مراحل از ورود ویروس تا تولید ویریون‌های عفونی را نشان می‌دهد.

سیتوکین‌های دیگر تولید شده توسط ماکروفاژهای فعال نیز فعالیت NF-κB را تحریک می‌کنند و منجر به تولید HIV RNA می‌شوند. بنابراین، به نظر می‌رسد که HIV هنگامی که سلول‌های T میزبان و ماکروفاژهای آن از نظر فیزیولوژیک فعال هستند پیشرفت می‌کند، وضعیتی که می‌توان آن را به عنوان انهدام از درون "subversion from within" توصیف کرد. چنین فعال‌شدنی در موجود زنده، ناشی از تحریک آنتی‌ژنیک توسط خود HIV یا توسط دیگر میکروارگانیسم‌های آلوده کننده است. افراد HIV مثبت در معرض افزایش خطر ابتلا به عفونت‌های راجعه هستند که منجر به افزایش فعال‌شدن لنفوسیت‌ها و تولید سیتوکین‌های پیش‌التهابی می‌شود. این مولکول‌ها به نوبهٔ خود موجب تحریک بیشتر تولید HIV، از دست رفتن تعداد بیشتری از سلول‌های CD4+ T و عفونت‌های بیشتر می‌گردند. بنابراین، عفونت HIV یک چرخهٔ معیوب را ایجاد می‌کند و در نهایت منجر به تخریب شدید سیستم ایمنی می‌شود.

مکانیسم تخلیهٔ سلول T در عفونت با HIV

از دست رفتن سلول‌های CD4+T، اساساً ناشی از اثرات سیتوپاتیک مستقیم ویروس تکثیر یابنده است. در افراد آلوده، تقریباً ۱۰۰ میلیارد ذرات ویروسی جدید تولید می‌شوند و ۱ تا ۲ میلیارد سلول‌های CD4+ T در هر روز از بین می‌روند. مرگ این سلول‌ها علت اصلی نقص ایمنی بی‌رحمانه و نهایتاً بسیار شدید در سلول T است. تا این نقطه، سیستم ایمنی می‌تواند سلول‌های T مرده را جایگزین کند، اما همان‌طور که بیماری پیشرفت می‌کند، بازسازی سلول‌های CD4+ T جدید،

نمی‌توانند پاسخگوی سلول‌های از دست رفته باشند. مکانیسم‌های احتمالی که ویروس با استفاده از آنها مستقیماً سلول‌های آلوده را می‌کشد شامل افزایش نفوذپذیری غشای پلاسمایی همراه با جوانه‌زدن ذرات ویروسی و نقایصی در تولید پروتئین می‌باشد که ناشی از تداخل توسط پروتئین‌های ویروسی دخیل در تکثیر ویروسی است.

علاوه بر کشتن مستقیم این سلول‌ها توسط ویروس، مکانیسم‌های دیگری نیز در از دست رفتن سلول‌های T یا نقص عملکردی سلول‌های T مشارکت دارند. این مکانیسم‌ها عبارتند از:

- فعال‌شدن مزمن سلول‌های غیرآلوده که به خود HIV یا به عفونت‌هایی پاسخ می‌دهند که در افراد مبتلا به AIDS شایع هستند و منجر به آپوپتوز این سلول‌ها می‌شوند.
- عفونت HIV سلول‌ها در اعضای لنفاوی (طحال، گره‌های لنفی، لوزه‌ها) منجر به تخریب پیشروندهٔ ساختار و ترکیب سلولی بافت‌های لنفاوی می‌شود.
- الحاق سلول‌های آلوده و غیرآلوده که منجر به تشکیل سن‌سیشیوم (سلول‌های غول‌آسا) می‌شود. در کشت بافت gp120 بیان شده در سلول‌های آلودهٔ فعال، به مولکول‌های CD4 بر روی سلول‌های T غیرآلوده متصل می‌شود که با الحاق سلولی دنبال می‌شود. سلول‌های ملحق شده بهم معمولاً در عرض چند ساعت از بین می‌روند.
- نقایص کیفی در عملکرد سلول T. حتی در افراد آلوده به HIV بدون علامت، نقایصی گزارش شده‌اند از جمله کاهش در تکثیر سلول T به دنبال تماس با آنتی‌ژن، کاهش در پاسخ‌های سلول‌های نوع Th1 نسبت به نوع Th2، نقایصی در ارسال سیگنال داخل سلولی و بسیاری دیگر از این قبیل. از دست رفتن پاسخ‌های Th1 منجر به نقص شدید در ایمنی سلولی می‌شود. از آنجایی که عفونت HIV اغلب از بافت‌های مخاطی شروع می‌شود (محل ورود ویروس) و این بافت‌ها تعداد زیادی لنفوسیت‌های خاطره‌ای دارند، نوعی از دست رفتن انتخابی در زیرگروه خاطره‌ای سلول‌های T یاریگر CD4+ در ابتدای سیر بیماری وجود دارد که توجیه کنندهٔ پاسخ‌های خاطره‌ای ضعیف به آنتی‌ژن‌های با مواجهه قبلی می‌باشد.

عفونت مزمن در سطح اندک یا عفونت نهفتهٔ سلول‌های T، یک ویژگی مهم عفونت HIV است. پرووویروس ملحق شده درون ژنوم سلول میزبان، بدون بیان ژن ویروسی (عفونت نهفته) می‌تواند در سلول‌ها به مدت چند ماه و یا چند سال باقی بماند. حتی با درمان ضد ویروسی قوی، ویروس نهفته درون سلول‌های CD4+ T و ماکروفاژها در گره‌های لنفاوی مخفی می‌ماند. براساس برخی از تخمین‌ها، ۰/۰۵٪ از سلول‌های CD4+ T در گره‌های لنفی به طور نهفته آلوده هستند. از آنجایی که اکثر این سلول‌های T آلوده، سلول‌های خاطره‌ای هستند، این سلول‌ها دارای عمر طولانی به مدت چند ماه تا چند سال هستند و بنابراین یک مخزن پایدار از ویروس ایجاد می‌کنند.

عفونت HIV در سلول‌های ایمنی غیر از سلول‌های T

علاوه بر عفونت و از دست رفتن سلول‌های CD4+ T، عفونت ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک نیز در پاتوژنز عفونت HIV مهم است.

ماکروفاژها. در بافت‌های خاصی مانند ریه‌ها و مغز، به میزان ۱۰ تا ۵۰٪ ماکروفاژها عمدتاً توسط فاگوسیتوز ویروس آلوده هستند. اگرچه تقسیم سلولی برای ورود به هسته و تکثیر اکثر رتروویروس‌ها مورد نیاز است، HIV-1 می‌تواند ماکروفاژهای با تمایز نهایی و بدون تقسیم را آلوده کند و در آن تکثیر یابد که شامل تعداد بسیار زیادی از ذرات ویروسی خواهد بود. اگرچه ماکروفاژها به ویروس، اجازهٔ تکثیر می‌دهند، آنها نسبت به سلول‌های CD4+ T به اثرات سیتوپاتیک HIV بسیار مقاوم هستند. بنابراین، ماکروفاژها مخازن عفونت می‌شوند و در مراحل انتهایی عفونت HIV، هنگامی که تعداد سلول CD4+ T به شدت کاهش می‌یابد، ماکروفاژها محل مهمی جهت تکثیر مداوم ویروس می‌باشند.

سلول‌های دندریتیک. DCهای مخاطی توسط ویروس آلوده می‌شوند و آن را به گره‌های لنفی منطقه انتقال می‌دهند که در آنجا ویروس به سلول‌های CD4+ T منتقل می‌شود. DCهای فولیکولار در مراکز زایای گره‌های لنفی با ذرات ویروسی پوشیده شده با آنتی‌بادی متصل می‌شوند و نیز مخازن بالقوه HIV هستند. اگرچه برخی از DCهای فولیکولار ممکن است حساس به عفونت HIV باشند، بسیاری از ذرات ویروسی بر روی سطح زوائد دندریتی آنها یافت می‌شوند.

عملکرد سلول B در عفونت HIV. اگرچه سلول‌های B نمی‌توانند توسط HIV آلوده شوند، اما اختلالات بسیاری را

ممکن است نشان دهند. به طور متناقضی، فعال‌شدن خودبخودی سلول B و هیپرگاماگلوبولینمی در ارتباط با یک ناتوانی در ایجاد پاسخ‌های آنتی‌بادی به آنتی‌ژن‌های جدید وجود دارد. این پاسخ‌های آنتی‌بادی ناقص، ممکن است ناشی از فقدان نقش کمکی سلول T به علاوه نقایص اکتسابی در سلول‌های B باشد.

پاتوژنز درگیری دستگاه عصبی مرکزی

مشابه سیستم لنفاوی، دستگاه عصبی مرکزی یک هدف عفونت HIV است. تصور می‌شود که HIV توسط مونوسیت‌های آلوده به مغز حمل می‌شود. با توجه به این مطلب، سویه‌های HIV در مغز تقریباً به طور انحصاری M-tropic هستند. از آنجایی که نورون‌ها آلوده نمی‌شوند و وسعت تغییرات نوروپاتولوژیک اغلب کمتر از میزان قابل انتظار با توجه به شدت علائم عصبی است، اکثر متخصصین بر این باورند که نقص عصبی به طور غیرمستقیم ناشی از محصولات ویروسی و فاکتورهای محلولی است که توسط ماکروفاژهای آلوده تولید می‌شوند مانند سیتوکین‌ها.

شرح حال طبیعی و سیر بالینی عفونت HIV

بیماری HIV با عفونت حاد شروع می‌شود که تنها تا حدودی توسط پاسخ ایمنی میزبان کنترل می‌شود و به عفونت پیشروندهٔ مزمن بافت‌های لنفاوی محیطی پیشرفت می‌کند (اشکال ۳۳-۵ و ۳۴-۵).

- **فاز حاد. ویروس معمولاً از سطوح مخاطی وارد می‌شود و عفونت حاد (سریع)، با عفونت سلول‌های CD4 +T خاطره (که CCR5 را بیان می‌کنند) در بافت‌های لنفاوی مخاطی و مرگ بسیاری از این سلول‌های آلوده مشخص می‌شود.** در این مرحله، تعداد کمی از سلول‌های آلوده در خون و بافت‌های دیگر قابل شناسایی‌اند.

عفونت مخاطی با انتشار ویروس و ایجاد پاسخ‌های ایمنی میزبان دنبال می‌شود. DCها در اپی‌تلیوم در مناطق ورود ویروس، ویروس را به دام می‌اندازند و سپس به درون گره‌های لنفی مهاجرت می‌کنند. در بافت‌های لنفاوی، DCها HIV را به سلول‌های CD4+ T از طریق تماس مستقیم سلول با سلول انتقال می‌دهند. در عرض چند روز پس از مواجههٔ اولیه با HIV، تکثیر ویروسی در گره‌های لنفی می‌توانند شناسایی شوند. این تکثیر ویروس، منجر به ویرمی می‌شود، که در طول آن تعداد زیادی از ذرات HIV در خون بیمار حاضر هستند. این ویروس در سراسر بدن انتشار می‌یابد و سلول‌های T یاریگر، ماکروفاژها و DCها را در بافت‌های لنفاوی محیطی آلوده می‌کند.

در عرض ۳ تا ۶ هفته پس از عفونت ابتدایی، ۴۰ تا ۹۰٪ افراد آلوده مبتلا به یک سندرم *HIV* حاد می‌شوند که بر اثر انتشار ابتدایی ویروس و پاسخ میزبان القا می‌شود. این مرحله توأم با ناخوشی حاد خودمحدود شونده با علائم غیراختصاصی از جمله گلودرد، درد عضلانی، تب، کاهش وزن و خستگی مشابه با یک سندرم شبه آنفلوانزا است. راش، لنفادنوپاتی، اسهال و استفراغ نیز ممکن است رخ دهد. این سندرم معمولاً به طور خودبخودی ظرف ۲ الی ۴ هفته رفع می‌شود.

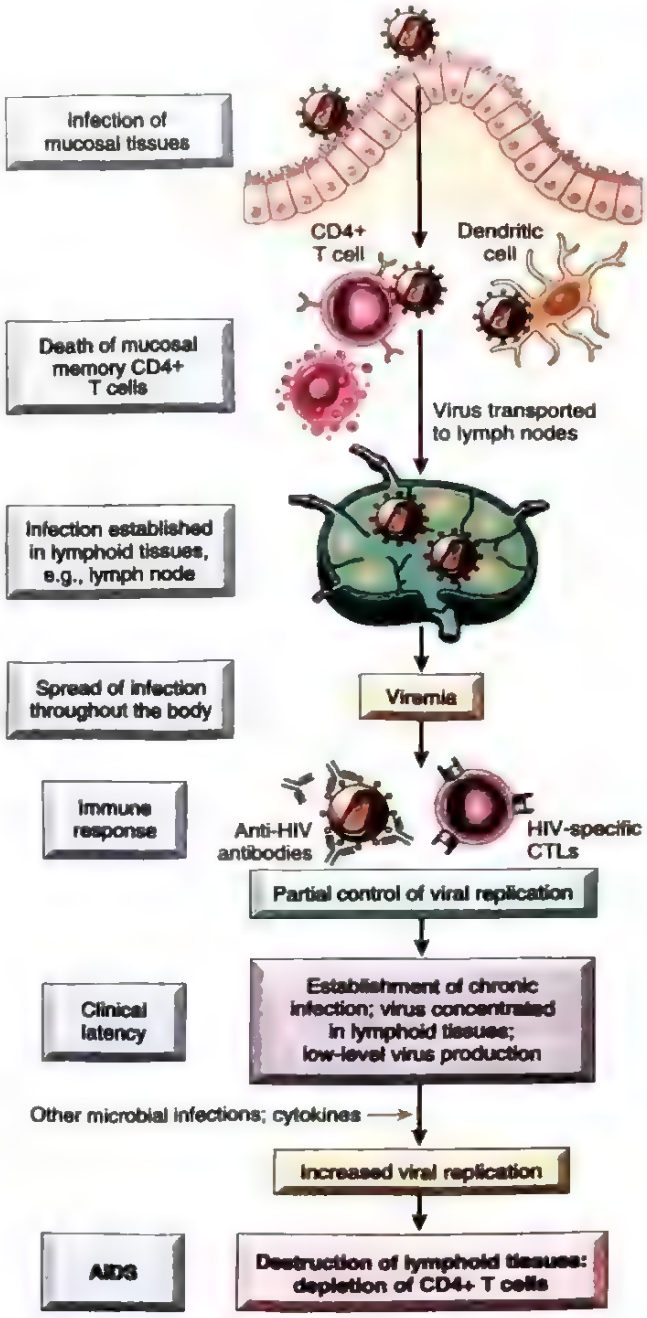
همان‌طور که عفونت انتشار می‌یابد، پاسخ‌های ایمنی ضد ویروسی همورال و سلولی در افراد شکل می‌گیرد. این پاسخ‌ها توسط تبدیل سرمی (معمولاً در عرض ۳ تا ۷ هفته پس از مواجههٔ احتمالی) و حضور سلول‌های T سیتوتوکسیک CD8+ اختصاصی ویروس مشخص می‌شوند. سلول‌های CD8+ T اختصاصی HIV، در خون در حدود زمانی که تیترهای ویروسی شروع به کاهش می‌کنند، قابل شناسایی هستند و با احتمال بسیار زیاد مسئول محدودشدن ابتدایی عفونت HIV هستند. این پاسخ‌های ایمنی، تا حدودی عفونت و تولید ویروس را کنترل می‌کنند و چنین کنترلی منجر به یک کاهش در ویرمی به سطوح اندک اما قابل ردیابی ویروس تا حدود ۱۲ هفته پس از مواجههٔ اولیه می‌گردد.

- **فاز مزمن. در فاز مزمن بعدی بیماری، گره‌های لنفی و طحال مناطق تکثیر مستمر HIV و تخریب سلولی هستند.** در طول این دوره از بیماری، هیچگونه تظاهرات بالینی از عفونت HIV وجود ندارد یا اندک است. بنابراین، این مرحله از بیماری HIV، دورهٔ نهفتگی بالینی نامیده می‌شود. اگرچه تعداد کمی سلول‌های T خون محیطی دارای ویروس هستند، تخریب سلول‌های CD4+ T درون بافت‌های لنفاوی در طول این مرحله ادامه می‌یابد و تعداد سلول‌های CD4+ T در جریان خون به طور ثابتی کاهش می‌یابد.

- *AIDS*. فاز نهایی، پیشرفت به AIDS است که با تخریب دفاع میزبان، افزایش شدید در ویروس پلاسما و بیماری بالینی شدید و تهدیدکننده حیات مشخص می‌شود. معمولاً، بیمار با تب طولانی‌مدت (بیش از ۱ ماه)، خستگی، کاهش وزن و اسهال مراجعه می‌کند. پس از یک دورهٔ متغیر، عفونت‌های فرصت‌طلب جدی، نئوپلاسم‌های ثانویه یا بیماری عصبی بالینی (به عنوان بیماری‌های نشان‌دهندهٔ *AIDS* یا بیماری‌های تعریف کنندهٔ *AIDS* که بعداً بحث می‌شود، طبقه‌بندی می‌شوند) ظاهر می‌شوند و گفته می‌شود که بیمار مبتلا به AIDS شده است.

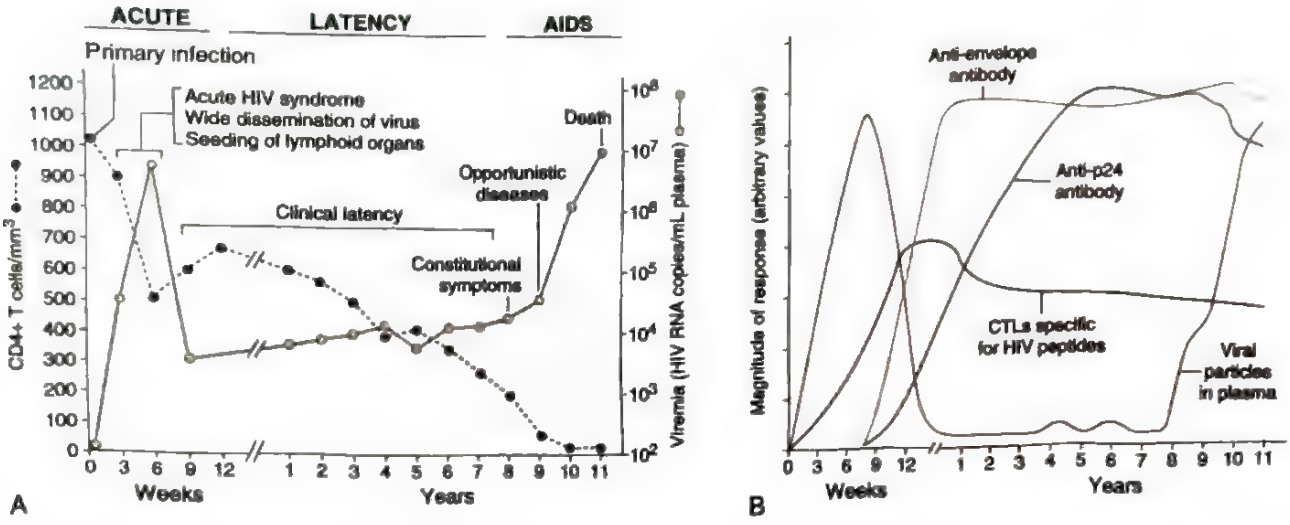
وسعت ویرمی که به صورت سطح HIV-1 RNA در خون اندازه‌گیری می‌شود، یک نشانگر مفید پیشرفت بیماری HIV است و در درمان افراد آلوده به HIV ارزشمند است. بار ویروسی در انتهای فاز حاد نشان‌دهندهٔ تعادلی است که بین ویروس و پاسخ میزبان ایجاد شده است و در یک بیمار معین ممکن است به مدت چندین سال نسبتاً ثابت باقی بماند. این سطح از ویرمی با وضعیت ثابت، نقطهٔ تنظیم ویروسی[1] نامیده می‌شود که یک عامل پیش‌بینی کنندهٔ میزان کاهش سلول‌های CD4+ T و در نتیجه پیشرفت بیماری HIV است. از آنجایی که از دست رفتن کنترل وضعیت ایمنی، توأم با کاهش تعداد سلول CD4+ T است، مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری (CDC) بیماران را براساس تعداد سلول CD4+ به سه گروه تقسیم کرده است: ۵۰۰cell/μL یا بیش‌تر از ۴۹۹cells/μL–۲۰۰ و کمتر از ۲۰۰cells/μL.

در غیاب درمان، اکثر بیماران مبتلا به عفونت HIV پس از یک دورهٔ مزمن که ۷ تا ۱۰ سال طول می‌کشد، به AIDS پیشرفت خواهند کرد، اما استثناهایی وجود دارد. در افراد با پیشرفت سریع[2]، فاز میانی مزمن، ۲ تا ۳ سال پس از عفونت اولیه خواهد بود. حدود ۵ تا ۱۵٪ از افراد آلوده شده، مبتلا به بیماری غیرپیشرونده طولانی مدت[3] هستند، به این معنی که افراد مبتلا به HIV-1 بدون درمان به مدت ۱۰ سال یا بیشتر بدون علامت باقی می‌مانند، و تعداد سلول‌های CD4+ T ثابت و سطوح اندک ویرمی در پلاسما دارند (معمولاً کمتر از ۵۰۰ نسخه از RNAی ویروسی در هر mL). به طور قابل توجهی حدود ۱٪ افراد آلوده دارای سطح ویروس



شکل ۳۳-۵. پاتوژنز عفونت HIV-1. عفونت ابتدایی در بافت‌های مخاطی آغاز می‌شود که عمدتاً با دخالت سلول‌های T خاطره CD4+ و سلول‌های دندریتیک است و به گره‌های لنفی انتشار می‌یابد. تکثیر ویروسی منجر به ویرمی و کاشته‌شدن گسترده ویروس در بافت لنفاوی می‌شود. این ویرمی توسط پاسخ ایمنی میزبان کنترل می‌شود و بیمار وارد مرحلهٔ نهفتگی بالینی می‌شود. در طول این مرحله، تکثیر ویروس هم در سلول‌های T و هم ماکروفاژها بدون کاهش ادامه می‌یابد، اما تا حدودی محدود شدن ویروس توسط سیستم ایمنی وجود دارد *(نشان داده نشده است)*. تخریب تدریجی سلول‌های CD4+ ادامه می‌یابد و در نهایت، تعداد سلول CD4+ T کاهش می‌یابد و بیمار مبتلا به نشانه‌های بالینی AIDS کاملاً تشکیل یافته، می‌شود. CTL، لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک.

1- Viral set point
2- Rapid progressors
3- Long term nonprogressors



شکل ۳۴-۵. سیر بالینی عفونت HIV. (A) در طول مراحل زودرس پس از عفونت اولیه، انتشار ویروس، ایجاد پاسخ ایمنی علیه HIV و اغلب یک سندرم ویروسی حاد وجود دارد. در طول دورهٔ نهفتگی بالینی، تکثیر ویروس ادامه می‌یابد و تعداد سلول CD4+ T به تدریج کاهش می‌یابد، تا به یک سطح حیاتی می‌رسد که کمتر از آن یک خطر جدی برای بیماری‌های مرتبط با AIDS وجود دارد. (B) پاسخ ایمنی به عفونت HIV. پاسخ لنفوسیت T سیتوتوکسیک (CTL) به HIV ۲ الی ۳ هفته پس از عفونت ابتدایی قابل شناسایی است و تا ۹ الی ۱۲ هفته به اوج می‌رسد. گسترش شدید کلون‌های سلول CD8+ T اختصاصی ویروس در طول این زمان رخ می‌دهد و تا ۱۰٪ CTLهای بیماران در مدت ۱۲ هفته ممکن است اختصاصی برای HIV باشند. پاسخ ایمنی همورال به HIV در حدود هفتهٔ ۱۲ اوج می‌گیرد.

پلاسمایی غیرقابل ردیابی هستند (کمتر از ۵۰ تا ۷۵ نسخه RNA در هر mL) که این افراد کنترل کننده‌های خاص (*elite controllers*) نامیده می‌شوند. افراد مبتلا به چنین سیر بالینی غیرمعمول، مورد توجه مطالعات بسیاری قرار گرفته‌اند تا اینکه عوامل ویروسی و میزبان را که بر روی پیشرفت بیماری تأثیر می‌گذارند روشن گردانند. بنابراین مطالعات نشان می‌دهند که این گروه با توجه به متغیرهایی که سیر بیماری را متأثر می‌سازند هتروژن هستند. در اکثر موارد، ویروس‌های جدا شده از این افراد، ناهنجاری‌های کیفی نشان نمی‌دهند که حاکی از آن است که سیر آرام بیماری را نمی‌توان به ویروس "ضعیف" نسبت داد. در تمام موارد، شواهدی از یک پاسخ ایمنی قوی علیه HIV وجود دارد ولی ارتباط ایمنی با حفاظت در برابر ویروس هنوز ناشناخته هستند. برخی از این افراد دارای سطوح بالایی از پاسخ‌های سلول CD8+ T و CD4+ اختصاصی HIV می‌باشند و این سطوح در طول سیر عفونت حفظ می‌شوند. وراثت آلل‌های خاص *HLA* به نظر می‌رسد که با مقاومت به پیشرفت بیماری در ارتباط باشد که شاید نشان‌دهندهٔ توانایی بیمار در القای پاسخ‌های سلول T ضد ویروسی باشند.

ویژگی‌های بالینی AIDS

در ایالات متحده، معمولاً بیماران بزرگسال درمان نشدهٔ مبتلا به AIDS با تب، کاهش وزن، اسهال، لنفادنوپاتی عمومی، عفونت‌های فرصت‌طلب متعدد، بیماری عصبی و در بسیاری از موارد، نئوپلاسم‌های ثانویه مراجعه می‌کنند. بیماران مکرر دچار کم‌خونی، نوتروپنی و ترومبوسیتوپنی می‌شوند، شاید به این دلیل که HIV سلول‌های پیش‌ساز هماتوپویتیک را آلوده می‌کند. همان‌طور که در ادامه بحث خواهیم کرد، عوارض و مرگ و میر عفونت با استفاده از درمان‌های بسیار فعال ضد رتروویروس (HAART) به طور قابل توجهی کاهش یافته است. مبنای این درمان استفاده ترکیبی از ۳ یا ۴ دارو است که در مراحل مختلف چرخه زندگی ویروس ایجاد توقف می‌کنند.

عفونت‌های فرصت‌طلب

عفونت‌های فرصت‌طلب عامل اکثر موارد مرگ در بیماران درمان نشدهٔ مبتلا به AIDS در نظر گرفته می‌شوند. بسیاری از این عفونت‌ها نشان‌دهندهٔ فعال‌شدن مجدد عفونت‌های نهفته هستند که به طور طبیعی توسط سیستم ایمنی قوی کنترل می‌شده‌اند، اما به طور کامل از بین نرفته‌اند،

زیرا این عوامل عفونی برای همزیستی با میزبان‌هایشان تکامل یافته‌اند.

- تقریباً ۱۵ تا ۳۰٪ افراد مبتلا به HIV بدون درمان، مبتلا به پنومونی ناشی از قارچ پنوموسیستیس ژیروسی در زمانی در طول سیر بیماری می‌گردند. پیش از استفاده از HAART، در حدود ۲۰٪ بیماران با این عفونت تظاهر پیدا می‌کردند. اما در بیمارانی که به HAART پاسخ می‌دهند بروز آن بسیار کاهش یافته است.
- کاندیدیازیس شایع‌ترین عفونت قارچی در بیماران مبتلا به AIDS است و عفونت حفره دهانی، واژن و مری شایع‌ترین تظاهرات بالینی آن می‌باشند. در افراد آلوده با HIV، کاندیدیازیس دهانی یک علامت عدم جبران در سیستم ایمنی است و اغلب منجر به انتقال مرحله عفونت به AIDS می‌شود. کاندیدیازیس مهاجم در بیماران مبتلا به AIDS غیرمعمول است و معمولاً هنگامی رخ می‌دهد که یک نوتروپنی ناشی از دارو وجود داشته باشد و یا از کاتتر ثابت استفاده شده باشد.
- سیتومگالوویروس (CMV) منجر به بیماری منتشر می‌شود، اما به طور شایع‌تری چشم و دستگاه گوارشی را مبتلا می‌کند. کوریورتینیت به صورت شایع در بیماران مشاهده می‌شده است، اما پس از آغاز HAART به شدت کاهش یافته است. رتینیت CMV تقریباً به طور انحصاری در بیماران با تعداد سلول‌های CD4+ T کمتر از ۵۰ تا در هر میکرولیتر رخ می‌دهد. عفونت CMV دستگاه گوارشی که در ۵ تا ۱۰٪ بیماران مشاهده می‌شود، به صورت ازوفاژیت و کولیت تظاهر می‌یابد که کولیت توأم با زخم‌های مخاطی متعدد است.
- عفونت باکتریایی منتشر با مایکوباکتریوم‌های توبرکلوزی و غیرتوبرکلوز یا آتیپیک (عمدتاً کمپلکس مایکوباکتریوم اویوم اینتراسلولار) در موارد سرکوب ایمنی شدید در مراحل انتهایی بیماری رخ می‌دهد. به دلیل بروز همزمان با AIDS اپیدمیک، بروز توبرکلوز به شدت افزایش یافته است. در سراسر دنیا، تقریباً یک سوم تمام مرگ‌های بیماران AIDS ناشی از توبرکلوز است، اما این عارضه در ایالات متحده غیرمعمول است. فعال‌شدن مجدد بیماری ریوی نهفته و عفونت ریوی جدید هر دو در این امر مشارکت می‌کنند. همانند توبرکلوز در موارد دیگر، این عفونت ممکن است محدود به ریه‌ها باشد یا چندین ارگان را درگیر کند. نگرانی بسیار، مربوط به گزارشاتی است که تعداد فزایندهٔ سویه‌های مایکوباکتریوم مقاوم به داروهای متعدد ضد مایکوباکتریایی را نشان می‌دهند.
- کریپتوکوکوزیس در حدود ۱۰٪ بیماران مبتلا به AIDS رخ می‌دهد. مننژیت تظاهر بالینی اصلی کریپتوکوکوز است.
- توکسوپلاسما گوندی یک عامل مهاجم شایع دیگر CNS در AIDS است که موجب انسفالیت می‌شود.
- ویروس *JC* که یک پاپوآویروس انسانی است، این ویروس موجب لوکوانسفالوپاتی چندکانونی پیشرونده در شرایط نقص ایمنی می‌شود (فصل ۲۱).
- ویروس سیمپلکس هرپس توسط زخم‌های جلدی مخاطی درگیر کننده دهان، مری، دستگاه تناسلی خارجی و ناحیه اطراف مقعدی تظاهر می‌یابد.
- اسهال مداوم که در بیماران درمان نشده و مبتلا به AIDS پیشرفته شایع است، اغلب ناشی از عفونت‌های تک‌یاخته‌ای مانند کریپتوسپوریدیوم هومینیس و یا باکتری‌های روده‌ای است.

تومورها

بیماران مبتلا به AIDS دارای بروز بالایی از تومورهای خاص هستند، به ویژه سارکوم کاپوسی، لنفوم سلول B، سرطان سرویکس در زنان و سرطان مقعد در مردان. چنین تخمین زده شده است که ۲۵ تا ۴۰٪ افراد آلوده به HIV بدون درمان، در نهایت مبتلا به یک بدخیمی می‌شوند. بسیاری از این تومورها ناشی از ویروس‌های *DNA*دار انکوژنیک می‌باشند از جمله هرپس ویروس سارکوم کاپوسی (سارکوم کاپوسی)، EBV (لنفوم سلول B)، پاپیلوماویروس انسانی (کارسینوم سرویکس و مقعد). این ویروس‌ها عفونت‌های نهفته ایجاد می‌کنند که در افراد سالم توسط یک سیستم ایمنی کارآمد تحت کنترل قرار دارند. افزایش خطر بدخیمی‌ها در بیماران مبتلا به AIDS اساساً به دلیل ناتوانی در کنترل عفونت به دنبال فعال‌شدن مجدد این ویروس‌ها و کاهش ایمنی سلولی علیه سلول‌های آلوده به ویروس است که در حال تغییر شکل به بدخیمی هستند. افراد مبتلا به HIV همچنان بیشتر حساس به تومورهایی هستند که در جمعیت عمومی رخ می‌دهند مانند سرطان‌های ریه و پوست و اشکال خاص لنفوم. بروز بسیاری از این تومورها به ویژه سارکوم کاپوسی، در حال کاهش است، چرا که درمان پیشرفت کرده است و بیماران دچار تضعیف ایمنی کمتری می‌شوند.

سارکوم کاپوسی. سارکوم کاپوسی (KS) یک تومور عروقی است که اگرچه در ایالات متحده نادر است، اما به عنوان یک بدخیمی تعریف کنندهٔ AIDS می‌باشد. ریخت‌شناسی و پاتوژنز KS و بروز آن در بیماران غیرآلوده به HIV در فصل ۸ بحث می‌شود. در شروع اپیدمی AIDS، تا ۳۰٪ مردان آلوده و دارای رابطهٔ جنسی با جنس موافق، دارای KS بودند، اما با استفاده از درمان ضد ویروسی یک کاهش شدید در بروز آن در سال‌های اخیر ایجاد شده است. برعکس، در نواحی از جنوب صحرای آفریقا که عفونت HIV هم شایع است و هم عمدتاً بدون درمان می‌باشد، سارکوم کاپوسی یکی از شایع‌ترین تومورهاست.

ضایعات KS با تکثیر سلول‌های دوکی‌شکل که نشانگرهای سلول‌های اندوتلیالی را بیان می‌کنند، مشخص می‌شود. KS ناشی از هرپس ویروس KS است (KSHV) که همچنین هرپس ویروس ۸ انسانی نامیده می‌شود (HHV8). با این وجود، عفونت با KSHV در حالی که برای ایجاد KS لازم است، اما کافی نیست و نیاز به کوفاکتورهای دیگری دارد. در شکل وابسته به AIDS، کوفاکتور آن قطعاً HIV است. سرکوب ایمنی ناشی از HIV به انتشار گسترده KSHV در میزبان کمک می‌کند. از نظر بالینی، KS ناشی از AIDS بسیار متفاوت از شکل تک‌گیر آن است. در افراد آلوده به HIV، این تومور معمولاً گسترده است و پوست، غشاهای مخاطی، دستگاه گوارشی، گره‌های لنفی و ریه‌ها را مبتلا می‌کند. این تومورها همچنین تهاجم موضعی بیشتری نسبت به موارد تک‌گیر دارند.

لنفوم. لنفوم، به میزان بسیار زیادی در افراد مبتلا به AIDS رخ می‌دهد که آن را به عنوان یک تومور دیگر تعریف کنندهٔ AIDS تبدیل کرده است. حدود ۵٪ بیماران مبتلا به AIDS درمان نشده با لنفوم مراجعه می‌کنند و تقریباً ۵٪ دیگر در طول سیر بالینی بعدی مبتلا به لنفوم می‌شوند. حتی در موارد درمان ضد رتروویروسی، لنفوم همچنان حداقل به میزان ۱۰ مرتبه بیشتر از متوسط جمعیت، در افراد آلوده به HIV رخ می‌دهد. براساس تعیین ویژگی مولکولی لنفوم ناشی از HIV و ویژگی‌های اپیدمیولوژیک مذکور، حداقل ۲ مکانیسم به نظر می‌رسد که عامل افزایش خطر تومورهای سلول B در افراد آلوده به HIV باشند: (۱) ویروس‌های انکوژنیک و (۲) واکنش‌های سلول B در مراکز زایگر.

- **تومورهایی که ناشی از ویروس‌های انکوژنیک است.** ایمنی سلول T برای کنترل تکثیر سلول‌های Bای که به طور نهفته آلوده به ویروس‌های انکوژنیک مانند EBV و KSHV آلوده شده‌اند، مورد نیاز است. با تخلیهٔ شدید سلول T در سیر بالینی عفونت HIV، این کنترل از دست می‌رود و سلول‌های B آلوده، متحمل تکثیر کنترل نشده‌ای می‌شوند که مستعد جهش و ایجاد تومورهای سلول B است. در نتیجه، بیماران AIDS، در خطر بالایی برای ابتلا به لنفوم سلول B تهاجمی متشکل از سلول‌های توموری آلوده به ویروس‌های انکوژنیک، به ویژه EBV می‌باشند. این تومورها اغلب در مناطق خارج گره لنفاوی ایجاد می‌شوند مانند CNS، دستگاه گوارش، کره چشم و ریه‌ها. بیماران AIDS همچنین مستعد لنفوم‌های نادری هستند که به صورت افیوژن‌های بدخیم تظاهر می‌یابند ("لنفوم افیوژن اولیه[1]") که از آن جهت قابل توجه است که سلول‌های تومور معمولاً دارای عفونت همزمان با EBV و KSHV می‌باشند که این مسأله، یک مورد غیرمعمول از همکاری بین دو ویروس انکوژن می‌باشد.
- **واکنش‌های سلول *B* در مرکز زایگر.** اکثریت لنفوم‌هایی که در بیماران با تعداد سلول‌های CD4 T حفظ شده ایجاد می‌شود، ناشی از EBV یا KSHV نمی‌باشند. افزایش خطر لنفوم در این بیماران ممکن است مرتبط با هیپرپلازی سلول B در مرکز زایگر باشد که در عفونت HIV رخ می‌دهد. سطح بالای تکثیر و جهش‌های سوماتیک که در سلول‌های B مرکز زایگر رخ می‌دهد، مرحله‌ای را برای جابجایی‌های کروموزومی و جهش‌های ژن‌های ایجادکنندهٔ تومور فراهم می‌کند. در حقیقت، تومورهای سلول B تهاجمی، که جدا از موارد در زمینهٔ تخلیه شدید سلول T در افراد آلوده به HIV ایجاد می‌شوند، مانند لنفوم بورکیت و لنفوم سلول B بزرگ منتشر، اغلب همراه با جابجایی‌هایی در ژن ایمونوگلوبولین و انکوژن‌های *MYC* و *BCL6* هستند که احتمالاً در طی بازآرایی در ژن‌های ایمونوگلوبولین در سلول‌های B مرکز زایا رخ می‌دهند (فصل ۱۰).

تکثیرهای سلولی متعدد دیگر مرتبط با EBV نیز مورد توجهند. لنفوم هوچکین به عنوان یک تومور سلول B غیرمعمول (فصل ۱۰) به میزان زیادی در افراد آلوده به HIV رخ می‌دهد. تقریباً در تمام موارد لنفوم هوچکین ناشی از HIV،

1- Primary effusion lymphoma

سلول‌های توموری شاخص (سلول‌های Reed-Sternberg) با EBV آلوده شده‌اند. عفونت EBV همچنین مسئول لوکوپلاکی مویی دهانی[1] (برآمدگی‌های سفید بر روی زبان) است که ناشی از تکثیر سلول سنگفرشی مخاط دهانی مرتبط با EBV است (فصل ۱۳).

تومورهای دیگر. علاوه بر KS و لنفوم‌ها، بیماران مبتلا به AIDS همچنین دارای افزایش بروز کارسینوم‌های گردن رحم و سرطان مقعد هستند. هر دوی این تومورها قویاً مرتبط با عفونت پاپیلوماویروس انسانی هستند که در وضعیت سرکوب ایمنی به طور بسیار ضعیفی کنترل می‌شود.

بیماری دستگاه عصبی مرکزی

درگیری CNS یک تظاهر شایع و مهم AIDS است. ۹۰٪ از بیماران شکلی از درگیری عصبی را در اتوپسی نشان می‌دهند و ۴۰ تا ۶۰٪ از نظر بالینی دارای اختلال عملکرد عصبی واضح هستند. به طور مهمی، در برخی از بیماران تظاهرات عصبی ممکن است تنها نشانه یا اولین تظاهر ایجاد شده در عفونت HIV باشد. ضایعات شامل یک مننگوانسفالیت احتمالاً ویروسی خودمحدود شونده یا مننژیت آسپتیک، میلوپاتی واکوئلار، نوروپاتی‌های محیطی و شایع‌تر از همه یک انسفالوپاتی پیشرونده به نام اختلال عصبی شناختی ناشی از *HIV* است (فصل ۲۱).

اثر دارودرمانی ضد رتروویروس بر سیر عفونت *HIV*

تولید داروهای جدید که ترانس‌کریپتاز معکوس ویروسی، پروتئاز و آنزیم‌های اینتگراز ویروسی را هدف قرار می‌دهند، سیر بالینی AIDS را تغییر داده‌اند. هنگامی که حداقل ترکیبی از سه داروی مؤثر به صورت مناسب استفاده شود، تکثیر HIV به کمتر از آستانهٔ شناسایی (یعنی کمتر از ۵۰RNA copies/mL) کاهش می‌یابد و در همان حد باقی می‌ماند تا زمانی که بیمار تحت درمان باشد. هنگامی که ویروس سرکوب شد، از دست رفتن پیشروندهٔ سلول‌های CD4+ T متوقف می‌شود و تعداد سلول CD4+ T محیطی به آرامی افزایش می‌یابد که اغلب به سطح طبیعی خود برمی‌گردند. با استفاده از این داروها، میزان مرگ سالانه ناشی از AIDS در ایالات متحده از اوج بروز ۱۶ تا ۱۸ نفر در هر ۱۰۰,۰۰۰ نفر در سال‌های ۱۹۹۶-۱۹۹۵ به کمتر از ۴ نفر در هر ۱۰۰,۰۰۰ کاهش یافته است. بسیاری از اختلالات ناشی از AIDS، مانند عفونت‌های فرصت‌طلب با *P. joriveci* و سارکوم کاپوسی امروزه غیرمعمول هستند. درمان ضد رتروویروسی مؤثر همچنین انتقال ویروس را به ویژه از مادران آلوده به نوزادان کاهش داده است.

علی‌رغم این پیشرفت‌های بسیار، چند عارضهٔ جدید ناشی از عفونت HIV و درمان آن ایجاد شده است. برخی از بیماران با بیماری پیشرفته که درمان ضد رتروویروس دریافت کرده‌اند در طول دورهٔ بهبودی سیستم ایمنی و علی‌رغم افزایش تعداد سلول CD4+ T و کاهش بار ویروسی به طور متناقض، دچار بدترشدن وضعیت بالینی می‌گردند. این اختلال که سندرم التهابی بازسازی ایمنی[2] نام دارد، به درستی شناخته نشده است، ولی چنین تصور می‌شود که ناشی از یک پاسخ تنظیم نشدهٔ میزبان نسبت به حجم بالای آنتی‌ژن‌های تولید شده توسط میکروب‌های پایدار باشد. به علاوه، عوارض جانبی فراوانی در موارد درمان ضد رتروویروسی طولانی مدت دیده می‌شوند. این عوارض شامل لیپوآتروفی (از دست رفتن چربی صورت)، تجمع چربی (رسوب بیش از حد چربی به صورت مرکزی)، لیپودیستروفی (تغییر در توزیع چربی، اغلب همراه با بیماری‌های متابولیک) افزایش لیپیدها، مقاومت به انسولین، نوروپاتی اعصاب محیطی و بیماری کبد، کلیه و قلبی عروقی زودرس می‌باشند. در نهایت، علل اصلی بروز عوارض شامل سرطان و بیماری قلبی عروقی با سیر بالینی سریع است. مکانیسم این عوارض شناخته نشده است، اما التهاب پایدار و اختلال عملکرد سلول T ممکن است دارای نقش باشند.

ریخت‌شناسی

تغییرات در بافت‌ها نه اختصاصی هستند و نه تشخیصی. تظاهرات پاتولوژیک شایع AIDS شامل عفونت‌های فرصت‌طلب، سارکوم کاپوسی و لنفوم سلول B هستند. بسیاری از این ضایعات در جای دیگری بحث می‌شوند، زیرا این موارد همچنین در افرادی که مبتلا به HIV نیستند رخ می‌دهد. ضایعات دستگاه عصبی مرکزی در فصل ۲۱ توضیح داده می‌شود.

نمونه‌های بیوپسی از گره‌های لنفی بزرگ در مراحل ابتدایی عفونت HIV یک **هیپرپلازی شدید فولیکول‌های سلول B** را نشان می‌دهد که اغلب شکل‌های غیرمعمول و بهم ریخته به خود می‌گیرد. مناطق جبه‌ای (mantle) که این

1- Hairy leukoplakia
2- Immune reconstitution inflammatory syndrome

فولیکول‌ها را احاطه می‌کنند نازک شده‌اند و مرکز زایگر به مناطق سلول T بین فولیکولی تجاوز کرده‌اند. این هیپرپلازی سلول‌های B بازتاب ریخت‌شناسی فعال‌شدن پلی‌کلونال سلول B و هیپرگاماگلوبولینمی است که در افراد آلوده به HIV مشاهده می‌شوند.

با پیشرفت بیماری، شدت تکثیر سلول B فروکش می‌کند و تبدیل به الگویی از درهم‌پیچیده شدن لنفاوی (lymphoid involution) می‌شود. گره‌های لنفی از لنفوسیت‌ها تخلیه می‌شوند و شبکه سازمان یافته سلول‌های دندریتیک فولیکولی، مختل می‌شود. مراکز زایا ناپدید می‌شوند و یا ممکن است هیالینه شوند. در طول این مرحلهٔ پیشرفته، بار ویروسی در گره‌ها کاهش یافته است که تا حدودی به دلیل از دست رفتن سلول‌های حامل ویروس است. این گره‌های لنفی "سوخته"، آتروفیک و کوچک هستند و ممکن است تعداد بیشماری پاتوژن‌های فرصت‌طلب را اغلب درون ماکروفاژها داشته باشند. به دلیل سرکوب ایمنی شدید، پاسخ التهابی به عفونت‌ها هم در گره‌های لنفی و هم در مناطق خارج گره لنفی، ممکن است پراکنده یا غیرطبیعی باشد. برای مثال، مایکوباکتریوم‌ها اغلب قادر به تحریک تشکیل گرانولوم نیستند، زیرا سلول‌های CD4+ به میزان کافی وجود ندارند و حضور این عوامل عفونی و سایر عوامل ممکن است بدون رنگ‌آمیزی‌های خاص آشکار نشوند. همان‌طور که انتظار می‌رود، درهم‌پیچیدگی بافت لنفوئیدی محدود به گره‌های لنفی نیست؛ در مراحل پیشرفتهٔ AIDS، طحال و تیموس نیز در حقیقت عاری از لنفوسیت می‌باشند.

اگرچه با دارودرمانی مؤثر، میزان مرگ و میر در ایالات متحده کاهش یافته است، بیماران درمان شده هنوز هم DNA ویروس را در بافت‌های لنفاوی خود حمل می‌کنند. در حقیقت، درمان شفابخش همچنان دست‌نیافتی باقی مانده است. به طور مشابهی، اگرچه تلاش‌های بسیاری برای ایجاد یک واکسن محافظ انجام شده، اما موانع بسیاری وجود دارند تا این امر تبدیل به یک واقعیت شود. تلاش‌های اخیر، بر روی تولید آنتی‌بادی‌های خنثی کننده وسیع‌الطیف علیه بخش‌های نسبتاً ثابت پروتئین‌های HIV متمرکز شده‌اند. بنابراین در حال حاضر، پیشگیری، روش‌های سنجش سلامت عمومی و داروهای ضد رتروویروسی، در مقابله علیه AIDS نقش اساسی را ایفا می‌کنند.

آمیلوئیدوز

آمیلوئیدوز، وضعیتی در همراهی با تعدادی از اختلالاتی است که در آنها رسوبات خارج سلولی پروتئین‌های فیبریلی، مسئول تخریب بافتی و اختلالات عملکردی می‌باشند. این فیبریل‌های غیرطبیعی توسط تجمع پروتئین‌هایی که به طور نامناسبی پیچ خورده‌اند ایجاد می‌شوند (این پروتئین‌ها در حالت شکل پیچ خورده طبیعی‌شان، محلول هستند). این رسوبات فیبریل، به انواع وسیعی از پروتئوگلیکان‌ها و گلیکوزآمینوگلیکان‌ها متصل می‌شوند که حاوی گروه‌های قندی باردار می‌باشند و به این رسوبات ویژگی‌های رنگ‌پذیری مشابه با نشاسته (آمیلوز) می‌دهد. بنابراین، این رسوبات آمیلوئید نام گرفتند، و این نام علی‌رغم این واقعیت که این رسوبات هیچ ارتباطی به نشاسته ندارند، پذیرفته شد.

پاتوژنز رسوب آمیلوئید

رسوبات آمیلوئید در انواعی از شرایط می‌تواند رخ دهد. اگرچه آمیلوئید بدون توجه به عامل زمینه‌ای همیشه ظاهر ریخت‌شناسی مشابهی دارد، اما از نظر ترکیب پروتئینی هتروژن است. در حقیقت، حداقل ۳۰ پروتئین مختلف می‌توانند تجمع یابند تا فیبریل‌هایی را با ظاهر آمیلوئید تشکیل دهند، تقریباً ۹۵٪ از مادهٔ آمیلوئید، متشکل از پروتئین‌های فیبریل غیرمنشعب هستند که هر کدام، از پلی‌پپتیدهای درهم بافته در یک شکل فضایی صفحه‌ای چین خورده به شکل β تشکیل شده‌اند (شکل ۳۵-۵) و ۵٪ باقی مانده شامل گلیکوپروتئین‌های مختلف مانند سرم آمیلوئید P (SAP) می‌باشد.

سه شکل بسیار شایع آمیلوئید عبارتند از:

- آمیلوئید *AL* (آمیلوئیدوز زنجیره سبک) متشکل از زنجیره‌های سبک Ig کامل، قطعاتی از انتهای آمینی زنجیره‌های سبک یا هر دو است.
- آمیلوئید *AA* (مرتبط با آمیلوئید) متشکل از یک پروتئین ۸۵۰۰ دالتونی مشتق از پروتئولیز یک پیش‌ساز بزرگتر در خون به نام پروتئین SAA (پروتئین مرتبط با آمیلوئید سرمی) است که در کبد تولید می‌شود (فصل ۲).
- پروتئین β- آمیلوئید (Aβ) یک پپتید ۴۰۰۰ دالتونی است که بر اثر پروتئولیز گلیکوپروتئین عرض غشایی بزرگتری به نام پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید تولید می‌شود.

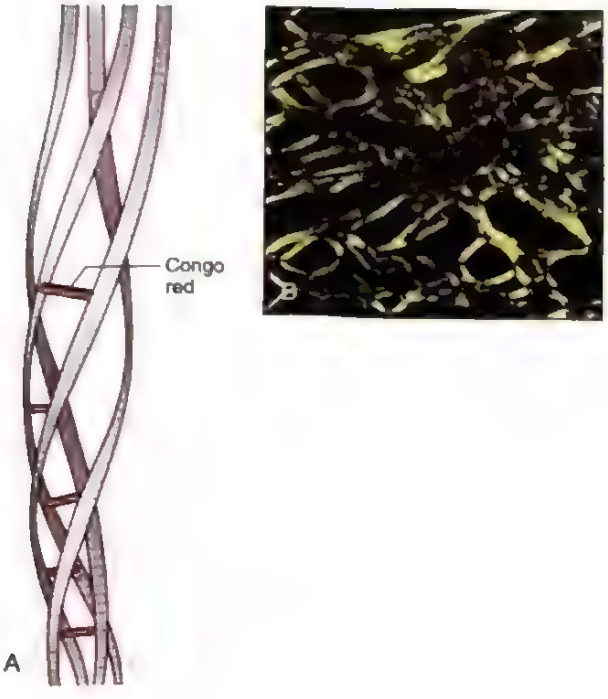
بسیاری از پروتئین‌های دیگر نیز می‌توانند به صورت آمیلوئید در انواعی از شرایط بالینی رسوب کنند. برخی از مهم‌ترین موارد بالینی در بخش بعدی ذکر می‌شود.

طبقه‌بندی آمیلوئیدوز و مکانیسم‌های تشکیل آمیلوئید

آمیلوئیدوز ناشی از پیچ‌خوردگی غیرطبیعی پروتئین‌هایی است که به صورت شکل فضایی صفحه چین‌خورده شبیه β تجمع می‌یابند و به صورت فیبریل‌هایی در بافت‌های خارج سلولی رسوب می‌کنند. به طور طبیعی، پروتئین‌های داخل سلولی با چین‌خوردگی غیرطبیعی، در پروتئازوم‌ها تخریب می‌شوند و تجمعات پروتئین خارج سلولی توسط ماکروفاژها برداشته و تخریب می‌شوند. در آمیلوئیدوز، این مکانیسم‌های کنترل کیفیت، دچار اختلال می‌شوند و پروتئین‌های فیبریلی در بیرون از سلول‌ها تجمع می‌یابند. این پروتئین‌هایی که آمیلوئید را تشکیل می‌دهند به دو گروه کلی تقسیم می‌شوند (شکل ۳۶-۵): ۱) پروتئین‌های طبیعی که دارای تمایل ارثی برای تجمع و تشکیل فیبریل‌ها می‌باشند، به ویژه هنگامی که در مقادیر زیادی تولید می‌شوند و ۲) پروتئین‌های جهش یافته‌ای که مستعد بد پیچ‌خوردگی، و تجمع می‌باشند. مکانیسم‌های رسوب انواع مختلف آمیلوئید همراه با طبقه‌بندی در ادامه بحث می‌شوند.

از آنجایی که اشکال مشخص آمیلوئید (مثلاً AA) توأم با وضعیت‌های بالینی مختلف هستند، یک طبقه‌بندی را دنبال می‌کنیم که ویژگی‌های بالینی و بیوشیمیایی را نیز در نظر می‌گیرد (جدول ۱۲-۵). آمیلوئید ممکن است سیستمیک (عمومی) باشد که اعضای مختلفی را درگیر می‌کند یا ممکن است محدود به یک عضو باشد مانند قلب. از نظر بالینی، الگوی سیستمیک، به آمیلوئیدوز اولیه یعنی هنگامی که توأم با یک تکثیر کلونال پلاسماسل باشد و یا آمیلوئیدوز ثانویه هنگامی که به عنوان عارضه‌ای از یک بیماری التهابی مزمن رخ دهد تقسیم می‌شود. آمیلوئیدوز ارثی یا خانوادگی یک گروه جداگانه و هتروژنی را شامل می‌شود که دارای الگوهای مشخص متعددی از درگیری اعضا می‌باشد.

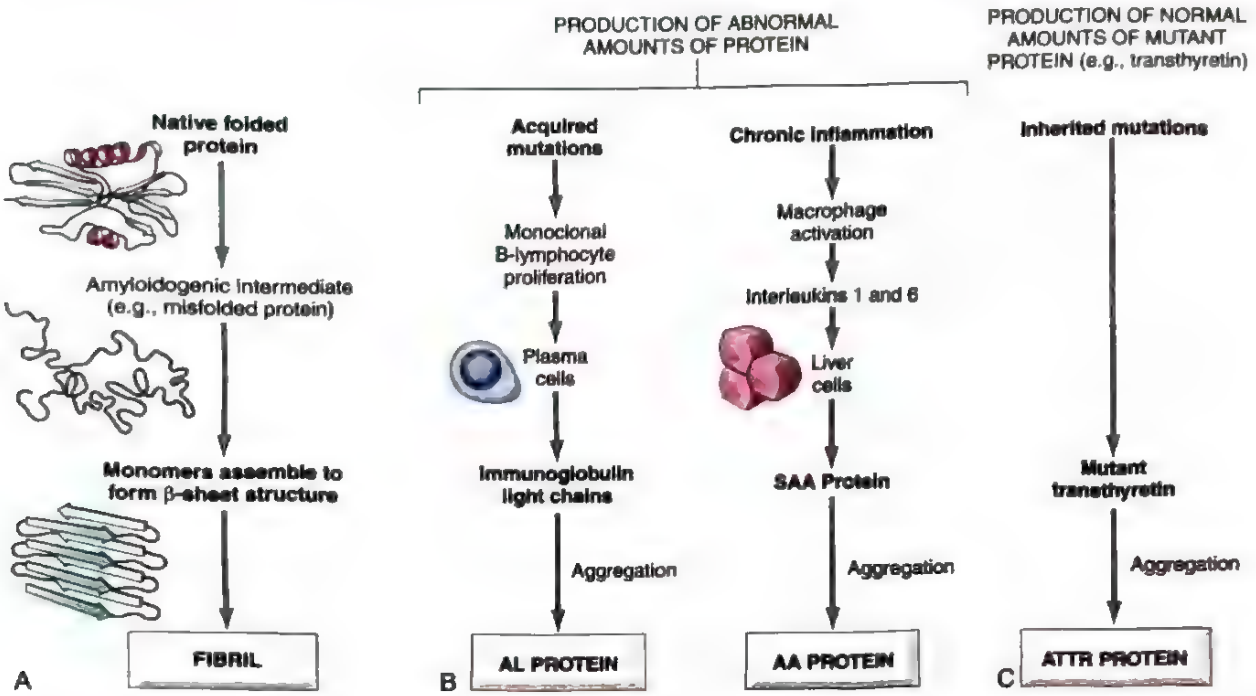
آمیلوئیدز اولیه: تکثیر پلاسماسل توأم با آمیلوئیدوز. آمیلوئید در این گروه از نوع *AL* است و معمولاً دارای توزیع سیستمیک است. این نوع آمیلوئیدوز شایع‌ترین شکل است که تقریباً شامل ۲۰۰۰ تا ۳۰۰۰ مورد جدید هر ساله



شکل ۳۵-۵. ساختار آمیلوئید. (A) تصویر شماتیک رشته آمیلوئید که ۴ فیبریل (می‌تواند به تعداد ۶ فیبریل در هر فیبر باشد) با فضاهای منظمی در اطراف یکدیگر پیچ خورده‌اند که به رنگ قرمز کونگو متصل می‌شوند. (B) رنگ‌آمیزی قرمز کونگو یک انکسار مضاعف سبز سیبی را در زیر نورپلاریزه نشان می‌دهد که یک ویژگی تشخیصی آمیلوئید است.

در ایالات متحده است و ناشی از تکثیر کلونال پلاسماسل‌هاست که مولکول‌های Ig غیرطبیعی تولید می‌کنند. نوع AL آمیلوئیدوز سیستمیک در ۵ تا ۱۵٪ افراد مبتلا به مالتیپل میلوم رخ می‌دهد که یک تومور پلاسماسل با مشخصهٔ تولید بیش از حد زنجیره‌های سبک ایمونوگلوبولین آزاد است (فصل ۱۰). زنجیره‌های سبک آزاد و جفت نشدهٔ λ یا κ (که به عنوان پروتئین بنس جونز نامیده می‌شوند) مستعد تجمع و رسوب در بافت‌ها به صورت آمیلوئید می‌باشند. هر چند همهٔ زنجیره‌های سبک آزاد به یک میزان آمیلوئید تولید نمی‌کنند. زنجیره‌های سبک λ تقریباً ۶ مرتبه با احتمال بیشتری در مقایسه با زنجیره‌های سبک κ به صورت آمیلوئید رسوب می‌کنند که احتمالاً به دلیل تفاوت ساختاری آنهاست.

اکثر افراد مبتلا به آمیلوئید AL دارای مالتیپل میلوم یا هرگونه نئوپلاسم سلول B آشکار نیستند؛ چنین مواردی در گذشته به عنوان آمیلوئیدوز اولیه طبقه‌بندی می‌شوند، زیرا ویژگی‌های بالینی‌شان به تنهایی ناشی از اثرات رسوب آمیلوئید



شکل ۳۶-۵. پاتوژنز آمیلوئیدوز. (A) مکانیسم کلی تشکیل فیبریل‌های آمیلوئیدی. (B) تشکیل آمیلوئید بر اثر تولید بیش از حد پروتئین‌هایی که مستعد به پیچ‌خوردگی هستند. (C) تشکیل آمیلوئید از پروتئین جهش یافته.

به جای تشکیل توده‌های توموری می‌باشد. تقریباً در تمام این موارد، ایمونوگلوبولین‌های منوکلونال یا زنجیره‌های سبک آزاد، یا هر دو می‌توانند در جریان خون یا ادرار یافت شوند. اکثر این بیماران همچنین دارای یک افزایش متوسط تعداد پلاسماسل‌ها در مغز استخوان هستند که احتمالاً پیش‌سازهای پروتئین AL را ترشح می‌کنند.

آمیلوئیدوز سیستمیک واکنشی. رسوبات آمیلوئید در این الگو دارای انتشار سیستمیک هستند و از پروتئین *AA* تشکیل شده‌اند. این گروه در گذشته به عنوان آمیلوئیدوز ثانویه تلقی می‌شدند، زیرا به طور ثانویه به دنبال یک وضعیت التهابی مرتبط رخ می‌دهند. در گذشته، توبرکلوز، برونشکتازی و استئومیلیت مزمن مهم‌ترین شرایط زمینه‌ای بودند، اما اکنون این عفونت‌ها، غالباً با درمان آنتی‌بیوتیکی رفع می‌شوند و کمتر منجر به آمیلوئیدوز می‌شوند. اکنون به طور شایع‌تری، آمیلوئیدوز سیستمیک واکنشی، آرتریت روماتوئید و دیگر اختلالات بافت همبندی مانند اسپوندیلیت انکیلوزان و بیماری التهابی روده، به ویژه بیماری کرون و کولیت اولسراتیو را دچار عارضه می‌کند. از میان این بیماری‌ها، شایع‌ترین بیماری مرتبط، آرتریت روماتوئید است. آمیلوئیدوز تقریباً در ۳٪ بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید گزارش شده است و از نظر بالینی در نیمی از این افراد مبتلا حائز اهمیت است. معتادان به هروئین که دارو را به صورت زیرجلدی و طولانی‌مدت تزریق می‌کنند نیز، دارای میزان بروز بالایی از آمیلوئیدوز AA منتشر می‌باشند. عفونت‌های جلدی مزمن که بر اثر تزریق زیرجلدی مواد مخدر رخ می‌دهند، به نظر می‌رسد که مسئول این نوع آمیلوئیدوز هستند. آمیلوئیدوز سیستمیک واکنشی، همچنین در ارتباط با سرطان‌های خاصی رخ می‌دهند که شایع‌ترین آنها کارسینوم سلول کلیوی و لنفوم هوچکین است.

در آمیلوئیدوز AA، تولید SAA در سلول‌های کبدی توسط سیتوکین‌هایی همچون IL-6 و IL-1 تحریک می‌شود که در طول التهاب تولید می‌شوند؛ بنابراین التهاب طولانی مدت منجر به افزایش ثابت سطوح SAA می‌شود. در حالی که سطح SAA در تمام موارد التهاب افزایش می‌یابند، تنها یک زیرگروه کوچکی از افراد، آمیلوئیدوز ایجاد می‌کنند. به نظر می‌رسد که در برخی از بیماران، تجزیهٔ SAA محصولات واسطه‌ای تولید می‌کند که مستعد تشکیل فیبریل هستند.

جدول ۱۲-۵. طبقه‌بندی آمیلوئیدوز

گروه بالینی آسیب‌شناختی	بیماری‌های مرتبط	پروتئین فیبریل اصلی	پروتئین پیش‌ساز مرتبط از نظر شیمیایی
آمیلوئیدوز سیستمیک (منتشر)			
تکثیر پلاسماسل همراه با آمیلوئیدوز (آمیلوئیدوز اولیه)	مالتیپل میلوم و تکثیرهای دیگر منوکلونال پلاسماسل	AL	زنجیره‌های سبک ایمونوگلوبولین عمدتاً نوع λ
آمیلوئیدوز سیستمیک واکنشی (آمیلوئیدوز ثانویه)	شرایط التهابی مزمن (مثل آرتریت روماتوئید و بیماری کرون)	AA	SAA
آمیلوئیدوز وابسته به همودیالیز[a]	نارسایی کلیوی مزمن	$A\beta_2m$	β_2 میکروگلوبولین
آمیلوئیدوز ارثی			
تب مدیترانه‌ای فامیلی		AA	SAA
نوروپاتی‌های آمیلوئیدوتیک خانوادگی (انواع مختلف) آمیلوئیدوز قلبی		ATTR	ترنس‌تیرتین (جهش یافته)
آمیلوئیدوز پیری سیستمیک		ATTR	ترنس‌تیرتین (نوع وحشی)
آمیلوئیدوز موضعی			
پیری مغز	بیماری آلزایمر	$A\beta$	APP
اندوکرین	دیابت نوع ۲		
	کارسینوم مدولاری تیروئید	A cal	کلسی‌تونین
	جزایر لانگرهانس	AIAPP	پپتید آمیلوئید جزایر لانگرهانس
آمیلوئیدوز دهلیزی جداگانه		AANF	فاکتور ناتریورتیک دهلیزی

a. امروزه به علت پیشرفته‌شدن غشاهای دستگاه‌های دیالیز، بسیار بندرت دیده می‌شود.

آمیلوئیدوز ارثی خانوادگی. انواعی از اشکال خانوادگی آمیلوئیدوز توصیف شده است. اکثر آنها نادر هستند و در نواحی جغرافیایی محدودی رخ می‌دهند. شایع‌ترین و بیشترین نوعی که مورد مطالعه قرار گرفته، یک وضعیت اتوزوم مغلوب است که تب مدیترانه‌ای فامیلی[1] *(FMF)* نامیده می‌شود که عمدتاً در نژاد ارمنی، یهودیان اسپانیایی و نژاد عربی رخ می‌دهد. هر چند به دلیل ترکیب جمعیتی و مهاجرت‌ها، FMF محدود به جمعیت فوق نمی‌باشد و همچنین با شیوع کمتر در قسمت‌هایی از آسیا و اروپای جنوبی دیده می‌شود. این بیماری یک سندرم "خودالتهابی" ناشی از تولید بیش از حد سیتوکین IL-1 در پاسخ به محرک‌های التهابی است و با حملات راجعهٔ تب، توأم با التهاب سطوح ضروری که به صورت پریتونیت، پلوریت و سینوویت تظاهر می‌یابند، مشخص می‌شود. ژن تب مدیترانه‌ای فامیلی، پروتئینی را کد می‌کند به نام پیرین (pyrin) که در فعال‌سازی التهاب و تولید سیتوکین‌های پیش‌التهابی به خصوص IL-1 نقش دارد. آمیلوئید موجود در این اختلال از نوع AA است که حاکی از ارتباط آن با حملات راجعهٔ التهابی است.

برخلاف تب مدیترانه‌ای فامیلی، یک گروه از اختلالات فامیلی اتوزوم غالب توسط رسوب آمیلوئید متشکل از فیبریل‌های مشتق از ترنس‌تیرتین جهش یافته (TTR) مشخص می‌شود. TTR یک ناقل هورمون تیروکسین است. به طور قابل ملاحظه‌ای، پلی‌پپتیدهای جهش یافتهٔ TTR اختصاصی، تمایل به تشکیل آمیلوئید در اعضای مختلف دارند و بنابراین، در برخی از خانواده‌ها، این رسوبات عمدتاً در اعصاب محیطی (پلی‌نوروپاتی‌های آمیلوئیدوتیک فامیلی) مشاهده می‌شوند، در حالی که در خانواده‌های دیگر، رسوبات قلبی غالب هستند. یک شکل ژن *TTR* که منجر به آمیلوئیدوز قلبی

1- Familial mediterranean fever

می‌شود، توسط تقریباً ۴٪ از جمعیت سیاه‌پوست در ایالات متحده منتقل می‌شود. کاردیومیوپاتی محدود کننده در هر دو نوع بیماران هموزیگوت و هتروزیگوت شناسایی شده است. منشأ این آلل در این جمعیت به نظر می‌رسد از منطقهٔ غرب آفریقا باشد که بیشتر جمعیت سیاه‌پوست ایالات متحده ریشه در آنجا دارند. نفوذ این واریانت اساساً در میان افراد متفاوت است که منجر به بیماری شدید در بعضی و عدم بروز بیماری در بعضی دیگر می‌شود.

آمیلوئیدوز موضعی. گاهی اوقات، رسوبات آمیلوئید محدود به یک بافت یا عضو منفرد می‌باشند. این رسوبات ممکن است توده‌های ندولار قابل مشاهدهٔ ماکروسکوپیک یا توده‌هایی ندولاری که تنها با بررسی میکروسکوپ مشخص می‌شوند را تولید کنند. رسوبات ندولار آمیلوئید اغلب در ریه، حنجره، پوست، مثانه، زبان و منطقهٔ اطراف چشم وجود دارند. غالباً، ارتشاحاتی از لنفوسیت‌ها و پلاسماسل‌ها توأم با این توده‌های آمیلوئیدی حضور دارند. حداقل در برخی موارد، آمیلوئید متشکل از پروتئین AL است و بنابراین بیانگر یک شکل محدود از آمیلوئید مشتق از پلاسماسل است.

آمیلوئید اندوکرین. رسوبات میکروسکوپیک آمیلوئید موضعی، ممکن است در تومورهای اندوکرینی خاصی مانند کارسینوم مدولاری غده تیروئید، تومورهای جزیرهٔ پانکراس، فئوکروموسیتوما و کارسینوم‌های تمایز نیافتهٔ معده و در جزایر لانگرهانس افراد مبتلا به دیابت شیرین نوع II یافت شوند. در این بیماری‌ها، پروتئین‌های سازندهٔ آمیلوئید به نظر می‌رسد که گاهی اوقات مشتق از هورمون‌های پلی‌پپتیدی (مانند کلسی‌تونین در کارسینوم مدولاری) باشند.

آمیلوئید ناشی از پیری. چندین شکل به خوبی شناخته شدهٔ رسوب آمیلوئید در پیری رخ می‌دهند. آمیلوئیدوز سیستمیک در پیری به رسوب منتشر آمیلوئید در بیماران مسن (معمولاً در دهه‌های هفت و هشت زندگی) اطلاق می‌شود. به دلیل درگیری غالب و اختلال عملکرد مرتبط قلب، این شکل از آمیلوئیدوز، در گذشته آمیلوئیدوز قلبی پیری[1] نامیده می‌شد. افراد دارای علامت، با یک کاردیومیوپاتی محدود کننده و آریتمی تظاهر پیدا می‌کنند (فصل ۹). آمیلوئید در این شکل، برخلاف اشکال فامیلی، مشتق از TTR طبیعی (نوع وحشی) است.

در گذشته، بعضی از بیماران تحت همودیالیز طولانی‌مدت، مبتلا به رسوبات آمیلوئیدی ناشی از β_2 میکروگلوبولین می‌شدند. زیرا این پروتئین قادر به عبور از طریق غشاهای دیالیزی نبود و بنابراین در خون تجمع پیدا می‌کرد. این عارضه با استفاده از غشاهای دیالیزی پیشرفته تقریباً ریشه‌کن شده است.

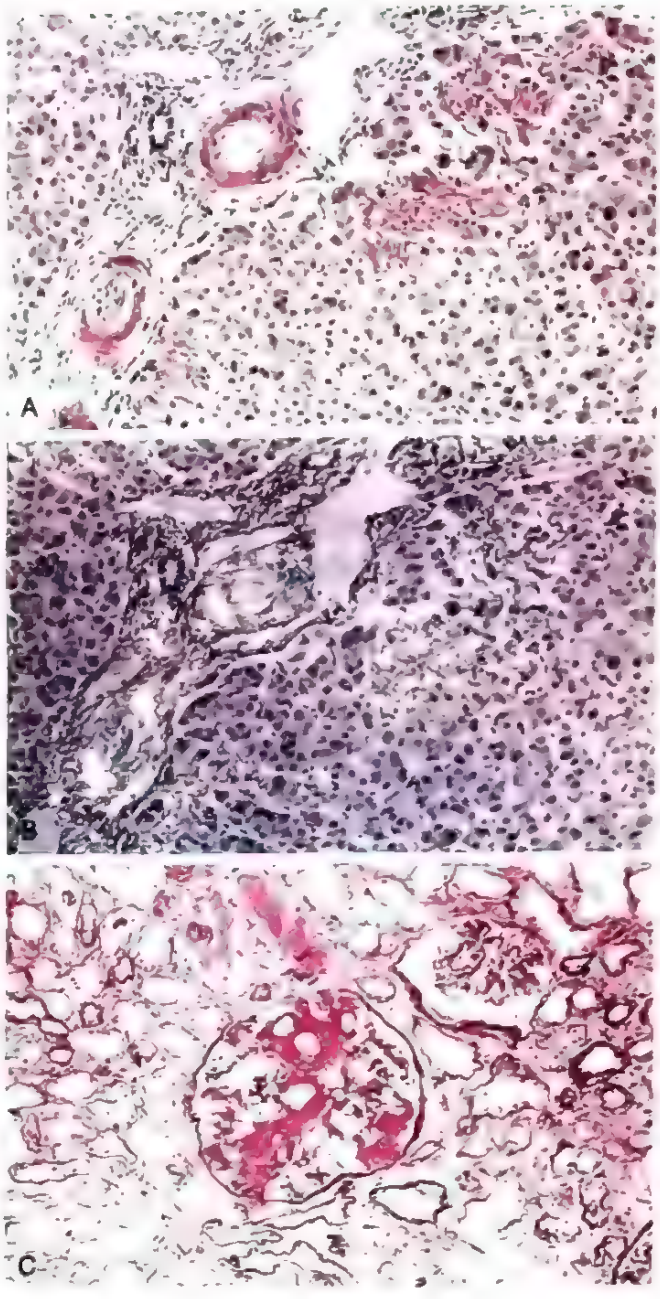
بخش‌ها

هیچگونه الگوهای ثابت یا مشخص توزیع بافتی یا عضوی رسوبات آمیلوئید در هیچ‌کدام از گروه‌های ذکر شده وجود ندارد. اما تعدادی قاعدهٔ کلی قابل ذکر است. در آمیلوئیدوز AA، به طور ثانویه به دنبال اختلالات التهابی مزمن، کلیه‌ها، کبد، طحال، گره‌های لنفی، غدد آدرنال، غده تیروئید و بسیاری از بافت‌های دیگر معمولاً مبتلا می‌شوند. اگرچه آمیلوئیدوز AL ناشی از تکثیر پلاسماسل، به طور قابل اطمینان قابل افتراق از شکل AA بر اساس توزیع درگیری عضوی نمی‌باشد، اما بیشتر اوقات قلب، دستگاه گوارش، مجاری تنفسی، اعصاب محیطی، پوست و زبان را درگیر می‌کند. محل رسوبات آمیلوئید در سندرم‌های ارثی متغیر است. در تب مدیترانه‌ای فامیلی، آمیلوئیدوز از نوع AA است و در نتیجه به صورت گسترده و با درگیری کلیه‌ها، عروق خونی، طحال، مجرای تنفسی و (بندرت) کبد همراه می‌باشد.

آمیلوئید ممکن است هنگامی که به میزان زیادی تجمع یافته باشد به طور ماکروسکوپیک قابل مشاهده باشد. عضو مبتلا غالباً بزرگ می‌شود و بافت مبتلا خاکستری به نظر می‌رسد و دارای یک قوام سفت و مومی است. از نظر هیستولوژی، رسوب آمیلوئید همیشه خارج سلولی است و در بین سلول‌ها، اغلب در مجاورت با غشاهای پایه شروع می‌شود (شکل ۳۷-۵). همان‌طور که آمیلوئید تجمع می‌یابد، به سلول‌ها تجاوز می‌کند و به تدریج آنها را فرا می‌گیرد و تخریب می‌کند. در آمیلوئید نوع ناشی از تکثیر پلاسماسل، رسوبات اطراف عروقی و داخل عروقی شایع است.

تشخیص آمیلوئیدوز براساس بررسی هیستوپاتولوژی است. با میکروسکوپ نوری و رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین، آمیلوئید به صورت یک مادهٔ خارج سلولی بی‌شکل، ائوزینوفیلی و هیالین تظاهر می‌یابد. برای افتراق آمیلوئید از دیگر مواد هیالینه (مثل کلاژن، فیبرین)، انواعی از رنگ‌آمیزی‌های هیستوشیمیایی استفاده می‌شوند. شایع‌ترین رنگ‌آمیزی، قرمز کونگو[2] است که در زیر نور معمولی، یک رنگ صورتی یا قرمز در رسوبات بافتی ایجاد

1- Senile cardiac amyloidosis
2- Congo Red



شکل ۳۷-۵. آمیلوئیدوز. (A) مقطعی از کبد رنگ‌آمیزی شده با قرمز کنگو، رسوبات صورتی- قرمز آمیلوئید را در دیوارهای عروق خونی و در طول سینوزوئیدها نشان می‌دهد. (B) به انکسار مضاعف زرد- سبز رسوبات هنگامی که با میکروسکوپ پلاریزان مشاهده می‌شود توجه کنید. (C) آمیلوئیدوز در کلیه. ساختار گلومرول تقریباً به صورت کامل توسط تجمع مقادیر فراوان آمیلوئید از بین رفته است.

می‌کند. اما در زیر میکروسکوپ پلاریزان، آمیلوئید رنگ شده، انکسار مضاعف سبز واضح و مشخص را ایجاد می‌کند (شکل ۳۷B-۵). این واکنش رنگی در تمام اشکال آمیلوئید مشترک است و مرتبط با شکل صفحهٔ چین‌خوردگی β متقاطع در فیبریل‌های آمیلوئید می‌باشد. نوع خاص آمیلوئید می‌تواند در برخی موارد توسط ایمونوهیستوشیمی مشخص شود (در مورد آمیلوئید همراه با AA و TTR بهتر عمل می‌کند) ولی شناسایی قطعی، به خصوص در مورد آمیلوئید AL، نیاز به اسپکتروسکوپی توده‌ای و یا تعیین توالی پروتئین دارد.

الگوی درگیری عضو در اشکال مختلف آمیلوئیدوز متغیر است.

کلیه. آمیلوئیدوز کلیه شایع‌ترین و احتمالاً شدیدترین نوع درگیری عضو است. به طور ماکروسکوپیک، کلیه‌ها ممکن است اندازه و رنگ طبیعی داشته باشند یا در موارد پیشرفته چروکیده باشند که این مسأله به دلیل ایسکمی ناشی از باریک‌شدن عروق در اثر رسوب آمیلوئید درون دیواره‌های شریانی و شریانچه‌ای رخ می‌دهد. از نظر بافت‌شناسی، آمیلوئید اساساً در گلومرول‌ها رسوب می‌کند، اما بافت اطراف توبولی بینابینی، شریان‌ها و آرتریول‌ها نیز درگیر می‌شوند (شکل ۳۷C-۵). رسوبات گلومرولی در مزانژیوم و در طول غشاء پایه رخ می‌دهد و موجب باریک‌شدن مویرگی و به‌هم ریختن کلافه‌های عروقی گلومرول می‌شود. با پیشرفت آمیلوئیدوز در گلومرول، مجرای مویرگ‌ها دچار انسداد شده و گلومرول مبتلا توسط توده‌های به‌هم پیوسته یا نوارهای پهن و درهم فرورفتهٔ آمیلوئید جایگزین می‌شود.

طحال. آمیلوئیدوز طحال ممکن است از نظر ماکروسکوپیک آشکار نباشد یا موجب اسپلنومگالی متوسط تا شدید شود. بنابر دلایل ناشناخته، ۲ الگوی مشخص از رسوب مشاهده می‌شود. در یک الگو، رسوبات عمدتاً محدود به فولیکول‌های طحال می‌شوند. در الگوی دیگر، آمیلوئید دیواره‌های سینوس‌های طحالی و شبکهٔ بافت همبندی را در پالپ قرمز درگیر می‌کند.

کبد. این رسوبات ممکن است از نظر ماکروسکوپیک آشکار نباشد یا موجب هپاتومگالی متوسط تا شدید شود. آمیلوئید ابتدا در فضای دیس ظاهر می‌شود و سپس به طور پیشرونده‌ای به سلول‌های پارانشیمی کبدی مجاور و سینوزوئیدها تهاجم می‌کند (شکل ۳۷A-۵). با گذر زمان، بدشکلی، آتروفی فشاری و ناپدید شدن هپاتوسیت‌ها رخ می‌دهد که موجب جایگزینی کامل نواحی بزرگ پارانشیم کبدی می‌شود. درگیری عروقی و رسوبات در سلوهای کوپفر

شایع هستند. عملکرد کبدی معمولاً علی‌رغم درگیری بسیار شدید آن حفظ می‌شود.

قلب. آمیلوئیدوز قلب (فصل ۹) در هر شکلی از آمیلوئیدوز سیستمیک رخ می‌دهد. همچنین قلب یک عضو اصلی درگیر در آمیلوئیدوز سیستمیک پیری است. قلب بزرگ و سفت می‌شود، اما اغلب هیچگونه تغییر قابل مشاهده‌ای را در بررسی ماکروسکوپیک نشان نمی‌دهد. از نظر بافت‌شناسی، این رسوبات به صورت تجمعات زیراندوکاردی کانونی و درون میوکارد بین رشته‌های عضلانی آغاز می‌شوند. گسترش این رسوبات میوکاردی در نهایت موجب آتروفی فشاری رشته‌های میوکارد می‌شود. رسوبات آمیلوئیدی زیراندوکاردی ممکن است موجب تخریب سیستم هدایتی قلب شود و آریتمی ایجاد کند.

اعضای دیگر. رسوبات ندولار در **زبان** موجب ماکروگلوسیا می‌شود که به عنوان آمیلوئید تشکیل دهندهٔ تومور در زبان[1] نامیده می‌شود. **مجاری تنفسی** ممکن است به صورت موضعی یا منتشر از حنجره به طرف پایین‌تر و تا کوچکترین برونشیول‌ها درگیر شود. یک شکل متمایز از آمیلوئید در **مغز** بیماران مبتلا به آلزایمر مشاهده می‌شود و در پلاک‌ها و همچنین عروق خونی حضور دارد (فصل ۲۱). آمیلوئیدوز **اعصاب محیطی** و اتونومیک یک ویژگی نوروپاتی‌های آمیلوئیدوتیک خانوادگی متعدد است.

ویژگی‌های بالینی. آمیلوئیدوز ممکن است به صورت یک تغییر آناتومیکی غیرمشکوک یافت شود، هیچگونه تظاهرات بالینی تولید نکند یا موجب مشکلات بالینی جدی و حتی مرگ شود. این علائم بستگی به وسعت رسوبات و مناطق یا اعضای درگیر دارد. تظاهرات بالینی، ابتدا کاملاً غیراختصاصی هستند مانند ضعف، کاهش وزن، سبکی سر یا سنکوپ (غش). یافته‌های اختصاصی‌تر در ادامه ظاهر می‌شوند و اغلب مرتبط با درگیری کلیوی، قلبی و گوارشی می‌باشند.

درگیری کلیوی منجر به پروتئینوری می‌شود که می‌تواند به اندازه‌ای شدید باشد که موجب سندرم نفروتیک گردد (فصل ۱۲). انسداد پیشروندهٔ گلومرول‌ها در موارد پیشرفته در نهایت منجر به نارسایی کلیوی می‌شود. آمیلوئیدوز قلبی ممکن است به آرامی به شکل نارسایی احتقانی قلب ظاهر گردد. شدیدترین عوارض آمیلوئیدوز قلبی شامل اختلالات هدایتی و آریتمی است که ممکن است کشنده باشد. گاهی اوقات، آمیلوئیدوز قلبی یک الگوی محدود کننده‌ای از کاردیومیوپاتی را ایجاد می‌کند و کاردیومیوپاتی هیپرتانسیو (ولی بدون فشارخون) را تقلید می‌کند و یا به شکل پریکاردیت فشاری مزمن خود را نشان می‌دهد (فصل ۹)، آمیلوئیدوز گوارشی ممکن است بدون علامت باشد، یا ممکن است به اشکال مختلف تظاهر یابد. آمیلوئیدوز زبان می‌تواند موجب بزرگ‌شدن و عدم انعطاف‌پذیری شود که صحبت کردن و بلعیدن را دشوار سازد. رسوبات در معده و روده منجر به سوءجذب، اسهال و اختلالات در هضم می‌شود. آمیلوئیدوز عروقی موجب شکنندگی عروقی می‌شود که منجر به خونریزی گاهی اوقات شدید، می‌شود که ممکن است، به طور خودبخودی یا به دنبال یک ترومای ظاهراً خفیف ایجاد شود. در برخی موارد، آمیلوئید AL به فاکتور X متصل می‌شود و آن را غیرفعال می‌کند که یک فاکتور انعقادی حیاتی است و لذا منجر به اختلال خونریزی دهندهٔ کشنده می‌شود.

تشخیص آمیلوئیدوز غالباً بستگی به مشاهدهٔ بافت‌شناسی رسوبات آمیلوئید کنگو قرمز مثبت در بافت‌ها دارد. شایع‌ترین مکان بیوپسی شده هنگامی که تظاهرات کلیوی وجود دارند، کلیه می‌باشد و یا در بیماران مشکوک به ابتلا به آمیلوئیدوز سیستمیک از لثه یا رکتوم بیوپسی می‌شود. ارزیابی آسپیره‌های چربی شکمی رنگ‌آمیزی شده با کونگو قرمز نیز می‌تواند برای تشخیص آمیلوئیدوز سیستمیک مورد استفاده قرار گیرد. این آزمایش بسیار اختصاصی است، اما حساسیت آن کم است. در موارد مشکوک به آمیلوئیدوز AL، الکتروفورز و ایمونوالکتروفورز پروتئین ادرار و سرم انجام می‌گیرد. ارزیابی مغز استخوان در چنین مواردی اغلب یک جمعیت منوکلونال پلاسماسل‌ها را نشان می‌دهد که حتی در غیاب مالتیپل میلوم آشکار دیده می‌شوند. سینتی‌گرافی با SAP نشان‌دار شده با مواد رادیواکتیو، یک تست سریع و اختصاصی است، زیرا SAP با رسوبات آمیلوئید متصل می‌شود و حضورشان را آشکار می‌سازد. همچنین این روش، محدودهٔ وسعت آمیلوئیدوز را نشان می‌دهد و می‌تواند برای پیگیری وضعیت بیماران تحت درمان استفاده شود ولی فقط در بعضی مراکز در دسترس است. اسپکتروسکوپی توده‌ای یک روش مفید برای شناسایی اجزای پروتئینی آمیلوئید است و می‌تواند بر روی بلوک‌های پارافینی بافتی انجام گیرد.

پیش‌آگهی افراد مبتلا به آمیلوئیدوز منتشر ضعیف است. بیماران مبتلا به آمیلوئیدوز AL بدون مالتیپل میلوم دارای

1- Tumor-forming amyloid of tongue

میانگین بقای ۲ ساله پس از تشخیص می‌باشند. افراد مبتلا به آمیلوئیدوز ناشی از میلوم، دارای پیش‌آگهی ضعیف‌تری هستند. پیش‌آگهی افراد مبتلا به آمیلوئیدوز سیستمیک واکنشی تا حدودی بهتر است و تا حدی بستگی به کنترل وضعیت زمینه‌ای دارد. بازجذب آمیلوئید، پس از درمان بیماری زمینه‌ای، گزارش شده است، اما این امر یک رخداد نادر است. داروهای جدیدی که سنتز TTR را کاهش می‌دهند و ترامرهای TTR را تثبیت می‌کنند، تکامل یافته‌اند که پیشرفت این نوع از آمیلوئیدوز را آهسته می‌کنند.

خلاصه

پاسخ ایمنی طبیعی

- سیستم ایمنی ذاتی، دفاع سریع در برابر میکروب‌ها را فراهم می‌کند و سلول‌های کشته شده و آسیب دیده را پاکسازی می‌کند. سیستم ایمنی اکتسابی، پاسخ ایمنی دیرتر و مؤثرتری ایجاد می‌کند.
- اجزاء ایمنی ذاتی عبارتند از سطح اپی‌تلیال، فاگوسیت‌ها، سلول‌های کشنده طبیعی، و پروتئین‌های پلاسما (مثل کمپلمان)، واکنش‌های ایمنی ذاتی اغلب به صورت التهاب تظاهر پیدا می‌کنند.
- سیستم ایمنی ذاتی از چندین خانواده از گیرنده‌ها مانند گیرنده‌های شبه Toll، برای شناسایی مولکول‌های حاضر در انواع مختلف میکروب‌ها و تولید شده توسط سلول‌های آسیب دیده، استفاده می‌کند.
- لنفوسیت‌ها واسطه‌های ایمنی تطابقی هستند و تنها سلول‌هایی هستند که گیرنده‌های اختصاصی و مختلف برای آنتی‌ژن‌ها تولید می‌کنند.
- گیرنده‌های آنتی‌ژنی لنفوسیت‌های T (مشتق از تیموس) به نام گیرنده‌های سلول T (TCRs)، قطعات پپتیدی از آنتی‌ژن‌های پروتئینی را شناسایی می‌کنند که توسط مولکول‌های MHC بر سطح سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن ارائه می‌شوند.
- لنفوسیت‌های B (مشتق از مغز استخوان) آنتی‌بادی‌های متصل به غشا را بیان می‌کنند که طیف وسیعی از آنتی‌ژن‌ها را شناسایی می‌کنند. سلول‌های B فعال می‌شوند تا تبدیل به پلاسماسل‌هایی شوند که آنتی‌بادی‌ها را ترشح می‌کنند.
- سلول‌های کشنده طبیعی (NK)، سلول‌هایی که توسط برخی از میکروب‌ها آلوده می‌شوند، یا فراتر از توانایی ترمیم خود تحت استرس قرار گرفته‌اند و تخریب شده‌اند را از بین می‌برند. سلول‌های NK گیرنده‌های مهاری بیان می‌کنند که مولکول‌های MHC را که به طور طبیعی بر روی سلول‌های سالم بیان می‌شوند شناسایی می‌کنند، بنابراین از کشتن سلول‌های طبیعی جلوگیری می‌کنند.
- سلول‌های سیستم ایمنی در بافت‌هایی آرایش یافته‌اند که برخی از آنها مناطق تولید لنفوسیت‌های بالغ هستند (اعضای لنفاوی زایا، مغز استخوان و تیموس) و سایرین،مناطق پاسخ‌های ایمنی هستند (اعضای لنفاوی ثانویه از جمله گره‌های لنفی، طحال و بافت‌های لنفاوی مخاطی).
- میکروب‌ها و دیگر آنتی‌ژن‌های خارجی توسط سلول‌های دندریتیک (DCs) به دام افتاده و به غدد لنفاوی منتقل می‌شوند و در آن جا به وسیلهٔ لنفوسیت‌های دست‌نخورده شناسایی می‌گردند. لنفوسیت‌ها فعال شده، تکثیر یافته و به سلول‌های اجرایی و خاطره‌ای تمایز می‌یابند.
- ایمنی با واسطه سلول، واکنش لنفوسیت‌های T است که جهت مقابله با میکروب‌های مرتبط با سلول (مثل میکروب‌های فاگوسیت شده و میکروب‌های موجود در سیتوپلاسم سلول‌های عفونی) طراحی شده است. ایمنی هومورال با واسطه آنتی‌بادی‌ها انجام می‌گیرد و با میکروب‌های خارج سلولی (موجود در گردش خون و مجاری مخاطی) مقابله می‌کند.
- سلول‌های T یاریگر CD4+ به سلول‌های B در تولید آنتی‌بادی کمک می‌کنند، ماکروفاژها را برای تخریب میکروب‌های بلعیده شده فعال می‌کنند، فراخوانی لکوسیت‌ها را تحریک کرده و تمام پاسخ‌های ایمنی به آنتی‌ژن‌های پروتئینی را تنظیم می‌کنند. عملکردهای سلول‌های T CD4+ با واسطه پروتئین‌های مترشحه به نام سیتوکاین انجام می‌گیرد.
- لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک CD8+، سلول‌هایی را که آنتی‌ژن‌هایی در سیتوپلاسم خود بیان می‌کنند و به عنوان عامل خارجی شناسایی می‌شوند، (مثل سلول‌های توموری و آلوده به ویروس) از بین می‌برند و می‌توانند همچنین سیتوکاین‌هایی را تولید کنند.

- آنتی‌بادی‌های مترشحهٔ پلاسماسل‌ها، میکروب‌ها را خنثی کرده و عفونت‌زایی آنها را مهار می‌کنند هم چنین باعث تسهیل فاگوسیتوز و تخریب پاتوژن‌ها می‌گردند. آنتی‌بادی‌ها همچنین باعث انتقال ایمنی غیرفعال به نوزادان می‌شوند.

افزایش حساسیت فوری (نوع I) (آلرژی)

- به وسیلهٔ آنتی‌ژن‌های محیطی (آلرژن‌ها) القا می‌شود که باعث پاسخ شدید Th2 و تولید IgE در افراد دارای استعداد ژنتیکی می‌گردند.
- IgE با اتصال گیرندهٔ FcεRI ماست‌سل‌ها را می‌پوشاند. مواجهه مجدد با آلرژن، منجر به اتصال متقاطع IgE و FcεRI، فعال‌شدن ماست‌سل‌ها و آزادکردن واسطه‌ها می‌گردد.
- واسطه‌های اصلی عبارتند از: هیستامین، پروتئازها و سایر محتویات گرانول‌ها، پروستاگلاندین‌ها، لکوترین‌ها و سایتوکاین‌ها.
- این واسطه‌ها مسؤول واکنش‌های فوری عضلات صاف و عروق و نیز واکنش‌های مرحلهٔ تأخیری (التهاب) می‌باشند.
- تظاهرات بالینی ممکن است موضعی یا سیستمیک باشد و از رینیت مختصر تا آنافیلاکسی کشنده متغیر است.

بیماری‌های ایجاد شده با واسطه آنتی‌بادی و کمپلکس‌های ایمنی (نوع II و III افزایش حساسیت)

- آنتی‌بادی‌ها می‌توانند سلول‌ها را همراه با پروتئین‌های کمپلمان یا بدون آنها، پوشانده (اپسونیزه کرده) و آنها را هدف فاگوسیتوز توسط فاگوسیت‌ها (ماکروفاژها) قرار دهند که این سلول‌ها گیرنده‌هایی برای انتهای Fc مولکول‌های IgG و پروتئین‌های کمپلمان بیان می‌کنند. نتیجه، از بین‌رفتن سلول‌های اپسونیزه شده می‌باشد.
- آنتی‌بادی‌ها و کمپلکس‌های ایمنی ممکن است در بافت‌ها یا عروق خونی رسوب کرده و با فعال‌کردن کمپلمان، یا به کارگیری گیرندهٔ Fc لکوسیت‌ها باعث ایجاد یک واکنش التهابی حاد گردند. این واکنش التهابی منجر به آسیب بافت می‌گردد.
- آنتی‌بادی‌ها می‌توانند از طریق اتصال به گیرنده‌های سطح‌سلول یا سایر مولکول‌های اساسی، بدون آسیب‌سلول منجر به اختلالات عملکردی (هم از طریق مهارکردن و هم از طریق فعالیت کنترل نشده) سلول گردند.

واکنش‌های افزایش حساسیت با واسطه سلول T (نوع IV افزایش حساسیت)

- *التهاب با واسطه سیتوکاین:* سلول‌های CD4+T به دنبال تماس با آنتی‌ژن‌های پروتئینی، فعال شده و به سلول‌های اجرایی Th1 و Th17 تمایز می‌یابند. تماس بعدی با آنتی‌ژن باعث ترشح سیتوکاین‌ها می‌گردد. IFNγ ماکروفاژها را فعال می‌کند تا موادی تولید کنند که باعث آسیب بافت می‌گردند. IL-17 و سایر سیتوکاین‌ها لکوسیت‌ها را فرا می‌خوانند و بنابراین التهاب را پیش می‌برند.
- واکنش التهابی کلاسیک با واسطهٔ سلول T، *افزایش حساسیت نوع تأخیری* است. واکنش‌های Th1 مزمن توأم با فعال‌سازی ماکروفاژ، اغلب منجر به تشکیل گرانولوم می‌شوند.
- *سیتوتوکسیسیتهٔ با واسطه سلول T:* لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک CD8+ (CTLs) اختصاصی یک آنتی‌ژن، سلول‌های بیان‌کنندهٔ آنتی‌ژن هدف را شناسایی کرده و می‌کشند. سلول‌های TCD8+، IFNγ نیز ترشح می‌کنند.

خودایمنی

- خودایمنی در نتیجهٔ اختلال در تحمل نسبت به آنتی‌ژن‌های خودی ایجاد می‌شود.
- تحمل خودی توسط مکانیسم‌های بیشماری حفظ می‌شود.
- از بین رفتن لنفوسیت‌های T و B که آنتی‌ژن‌های خودی را در ارگان‌های لنفاوی زایا (تیموس و مغز استخوان) شناسایی می‌کنند. در رده سلول‌های B، بعضی از لنفوسیت‌های خودواکنشی، گیرنده‌های آنتی‌ژنی جدیدی ایجاد می‌کنند که بر علیه آنتی‌ژن‌های خودی واکنش نمی‌دهند.
- لنفوسیت‌های بالغ که آنتی‌ژن‌های خودی را در بافت‌های محیطی شناسایی می‌کنند، توسط لنفوسیت‌های T تنظیمی، سرکوب می‌شوند، گیرنده‌های مهاری (مثل CTLA-4 و PD-1) به کار گرفته می‌شوند که از ادامه فعالیت جلوگیری می‌کنند و یا با مکانیسم آپوپتوز از بین می‌روند.

● عواملی که باعث شکست تحمل خودی و ایجاد خودایمنی می‌گردند عبارتند از: ۱) به ارث‌بردن ژن‌های مستعدکننده که باعث از بین‌رفتن مسیرهای مختلف تحمل می‌گردند و ۲) عفونت‌ها و آسیب بافتی که باعث بروز آنتی‌ژن‌های خودی و فعال‌شدن APCها و لنفوسیت‌ها در بافت‌ها می‌گردند.

لوپوس اریتماتوز سیستمیک

● SLE یک بیماری خودایمنی سیستمیک است که ناشی از اتوآنتی‌بادی‌هایی علیه تعداد بیشمار آنتی‌ژن‌های خودی و تشکیل کمپلکس‌های ایمنی می‌باشد.

● اتوآنتی‌بادی‌های اصلی و آنتی‌بادی‌های مسئول تشکیل کمپلکس‌های ایمنی گردش خون، علیه آنتی‌ژن‌های هسته‌ای ایجاد شده‌اند. اتوآنتی‌بادی‌های دیگر با گلبول‌های قرمز، پلاکت‌ها و انواع مختلف کمپلکس‌های فسفولیپید- پروتئین واکنش نشان می‌دهند.

● تظاهرات بیماری شامل نفریت، ضایعات جلدی و آرتریت (ناشی از رسوب کمپلکس‌های ایمنی)، ناهنجاری‌های خونی (ناشی از آنتی‌بادی‌هایی علیه گلبول‌های قرمز، گلبول‌های سفید و پلاکت‌ها) و اختلالات عصبی (ناشی از مکانیسم‌های ناشناخته) می‌باشند.

● علت زمینه‌ای شکست تحمل خودی در SLE ناشناخته است؛ احتمالاتی شامل تولید بیش از حد یا مداوم آنتی‌ژن‌های هسته‌ای (به طور مثال در نتیجهٔ مرگ سلولی به دلیل اشعه UV)، سیگنال‌های غیرطبیعی توسط گیرنده‌های TLRs شناسایی کننده اسید نوکلئیک و تولید بیش از حد اینترفرون نوع I مطرح شده‌اند.

سندرم شوگرن

● سندرم شوگرن یک بیماری التهابی است که اساساً غدد بزاقی و اشکی را مبتلا می‌کند و موجب خشکی دهان و چشم‌ها می‌شود.

● تصور می‌شود که این بیماری ناشی از واکنش سلول T خودایمن علیه آنتی‌ژن خودی ناشناخته بیان شده در این غدد یا واکنش‌های ایمنی علیه آنتی‌ژن‌های یک ویروس است که این بافت‌ها را آلوده کرده‌اند.

اسکلروز سیستمیک

● اسکلروز سیستمیک (به طور شایعی *اسکلرودرما* نامیده می‌شود) توسط فیبروز پیشرونده با درگیری پوست، دستگاه گوارشی و بافت‌های دیگر مشخص می‌شود.

● فیبروز نتیجهٔ فعال‌شدن فیبروبلاست‌ها توسط سیتوکین‌هایی است که توسط سلول‌های T و ماکروفاژها تولید شده‌اند، اما آنچه که پاسخ‌های سلول T را القاء می‌کند، ناشناخته است.

● آسیب اندوتلیال و بیماری عروق ریز معمولاً در ضایعات اسکلروز سیستمیک وجود دارد و شاید موجب ایسکمی مزمن شود، اما پاتوژنز آسیب عروقی ناشناخته است.

ایمونولوژی پیوند

● رد پیوندهای اعضای توپر اساساً توسط سلول‌های T میزبان شروع می‌شود که آنتی‌ژن‌های HLA خارجی گرافت را شناسایی می‌کند: یا به طور مستقیم (بر روی APCهای گرافت) یا به طور غیرمستقیم (پس از دریافت و ارائه توسط APCهای میزبان).

● انواع و مکانیسم‌های رد پیوندهای اعضای توپر به صورت زیر است:

● *رد پیوند فوق حاد:* آنتی‌بادی‌های از پیش تولید شدهٔ ضد بافت دهنده، بلافاصله پس از پیوند به اندوتلیوم گرافت متصل می‌شود و منجر به ترومبوز، تخریب ایسکمیک و نارسایی سریع گرافت می‌شود.

● *رد پیوند سلولی حاد:* سلول‌های T پارانشیم گرافت (و عروق) را از طریق سمیت سلولی و واکنش‌های التهابی تخریب می‌کنند.

● *رد پیوند با واسطهٔ آنتی‌بادی حاد (هومورال):* آنتی‌بادی‌ها ساختار عروقی گرافت را تخریب می‌کند.

● *رد پیوند مزمن:* توسط آرتریواسکلروز و آسیب ایسکمیک مشخص می‌شود و ناشی از فعال‌شدن سلول T و آنتی‌بادی‌هاست. سلول‌های T سیتوکین‌هایی را ترشح می‌کنند که تکثیر سلول‌های عضلانی صاف عروقی را القا می‌کنند و این آنتی‌بادی‌ها موجب آسیب اندوتلیال می‌شوند. آسیب ایسکمیک و واکنش‌های سلول T موجب فیبروز پارانشیمال می‌شوند.

● درمان رد پیوند وابسته به داروهای سرکوبگر ایمنی است‌که پاسخ‌های ایمنی را علیه گرافت مهار می‌کنند

ولی‌بیماران را مستعد به عفونت و برخی سرطان‌ها می‌کند.

- پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز (HSCs) نیازمند سازگاری دقیق فرد دهنده و گیرنده است و ممکن است با بیماری پیوند علیه میزبان (GVHD) عارضه‌دار شود.

بیماری‌های نقص ایمنی اولیه (ارثی)

- این بیماری‌ها ناشی از جهش‌های ارثی در ژن‌های دخیل در بلوغ یا عملکرد لنفوسیت و یا در ایمنی ذاتی می‌باشند.
- برخی از اختلالات شایع‌تر که لنفوسیت‌ها و پاسخ‌های ایمنی تطابقی را مبتلا می‌کنند عبارتند از:
  - *X-SCID*: نارسایی بلوغ سلول T و سلول B: جهش در زنجیرهٔ γ مشترک گیرنده سیتوکین، منجر به نارسایی ارسال سیگنال IL-7 و نقص در ساختن لنفوسیت می‌شود. الگوی وراثت این بیماری وابسته به X است.
  - *SCID اتوزوم مغلوب*: نارسایی تکامل سلول T: نقص ثانویه در پاسخ‌های آنتی‌بادی؛ تقریباً ۵۰٪ موارد ناشی از جهش در ژن کدکنندهٔ ADA می‌باشند که منجر به تجمع متابولیت‌های سمی در طول بلوغ و تکثیر لنفوسیت می‌شود.
  - *آگاماگلوبولینمی وابسته به X (XLA)*: نارسایی بلوغ سلول B: غیاب آنتی‌بادی‌ها؛ ناشی از جهش‌هایی در ژن *BTK* می‌باشند که کد کنندهٔ تیروزین کیناز سلول B است و برای سیگنال‌های بلوغ از گیرنده‌های B و preB مورد نیاز می‌باشد.
  - *سندرم دی‌جورج*: نارسایی تکامل تیموس همراه با نقص سلول T
  - *سندرم هیپر IgM وابسته به X*: نارسایی تغییر ایزوتیپ در آنتی‌بادی‌های با تمایل بالا (IgG ،IgA ،IgE)؛ جهش‌هایی در ژن کدکنندهٔ CD40L یا سیتوزین دآمیناز القا شده توسط فعالیت
  - *نقص ایمنی متغیر شایع*، نقایصی در تولید آنتی‌بادی؛ در اکثر موارد علت ناشناخته است.
  - *نقص IgA انتخابی*: نارسایی تولید IgA با علت ناشناخته
- نقائص در ایمنی ذاتی شامل نقایصی در عملکرد لکوسیتی، کمپلمان و گیرنده‌های ایمنی ذاتی است.
- این بیماری‌ها از نظر بالینی به صورت افزایش حساسیت به عفونت‌ها در ابتدای زندگی تظاهر می‌یابند.

چرخهٔ زندگی ویروس نقص ایمنی انسان و پاتوژنز AIDS

- *ورود ویروس به سلول‌ها*: نیازمند CD4 و گیرنده‌های کمکی است که گیرنده کموکاین‌ها هستند؛ شامل اتصال gp120 ویروسی و الحاق به سلول به واسطهٔ پروتئین gp41 ویروسی است. اهداف سلولی اصلی: سلول‌های T یاریگر CD4+ هستند ولی ماکروفاژها و DCs همچنین ممکن است آلوده شوند.
- *تکثیر ویروسی*: پیوستن ژنوم پروویروس به درون DNA سلول میزبان؛ القای بیان ژن ویروس توسط محرک‌هایی که سلول‌های آلوده را فعال می‌کنند (مانند میکروب‌های عفونت‌زا، سیتوکین‌هایی که در طول پاسخ‌های ایمنی طبیعی تولید شده‌اند).
- *پیشرفت عفونت*: عفونت حاد سلول‌های T مخاطی و DCها؛ ویرمی با انتشار ویروس؛ عفونت نهفته سلول‌های بافت لنفاوی؛ تکثیر ویروسی مستمر و از دست رفتن پیشروندهٔ سلول‌های CD4+T.
- مکانیسم‌های نقص ایمنی:
  - از دست رفتن سلول‌های CD4+T: مرگ سلول T در طول تکثیر ویروسی و جوانه‌زدن آن (مشابه با دیگر عفونت‌های سیتوپاتیک)، آپوپتوز که در نتیجهٔ تحریک مزمن رخ می‌دهد؛ کاهش خروجی تیموس؛ نقایص عملکردی
  - عملکرد ناقص ماکروفاژ و DC
  - تخریب ساختار بافت‌های لنفاوی (با تأخیر)

سیر بالینی و عوارض عفونت HIV

- *پیشرفت بیماری*. عفونت HIV در چند مرحله پیشرفت می‌کند.
  - *عفونت HIV حاد*، تظاهرات بیماری ویروسی حاد.
  - فاز مزمن (نهفته). انتشار ویروس، پاسخ ایمنی میزبان، تخریب پیشروندهٔ سلول‌های ایمنی.
  - AIDS نقص ایمنی شدید
  - ویژگی‌های بالینی. AIDS کاملا تشکیل شده، به صورت عوارض متعددی تظاهر می‌یابد که عمدتاً ناشی از نقص ایمنی می‌باشند:
  - عفونت‌های فرصت‌طلب
  - تومورها، به ویژه تومورهای ناشی از ویروس‌های انکوژن
  - عوارض عصبی با پاتوژنز ناشناخته

- درمان ضد رتروویروسی به میزان زیادی بروز عفونت‌های فرصت‌طلب و تومورها را کاهش داده است اما این داروها همچنان عوارض بیشماری دارند.

آمیلوئیدوز

- آمیلوئیدوز یک اختلال با مشخصهٔ رسوبات خارج سلولی پروتئین‌هاست که مستعد تجمع و تشکیل فیبریل‌های نامحلول می‌باشند.
- رسوب این پروتئین‌ها ممکن است ناشی از تولید بیش از حد پروتئین‌های مستعد تجمع، جهش‌های تولید کنندهٔ پروتئین‌هایی که به طور نامناسب پیچ می‌خورند و تمایل به تجمع دارند؛ و تجزیهٔ پروتئولیتیک ناقص یا معیوب پروتئین‌های خارج سلولی باشد.
- آمیلوئیدوز ممکن است موضعی یا سیستمیک باشد، و در ارتباط با انواعی از بیماری‌های اولیه است؛ از جمله تکثیر منوکلونال سلول B (که در آن رسوبات آمیلوئید متشکل از زنجیره‌های سبک ایمونوگلوبولین هستند)؛ بیماری‌های التهابی مزمن مانند آرتریت روماتوئید (رسوبات پروتئین A آمیلوئید، مشتق از یک پروتئین فاز حاد تولید شده در التهاب)، شرایط فامیلی که در آن رسوبات آمیلوئیدی متشکل از پروتئین‌های جهش یافته‌اند (مثل ترانس‌تیرتین در پلی‌نوروپاتی‌های آمیلوئید خانوادگی) و بیماری آلزایمر (پروتئین آمیلوئید β).
- رسوبات آمیلوئید موجب آسیب بافتی می‌شود و در اثر اعمال فشار بر روی سلول‌ها و بافت‌ها موجب اختلال عملکرد طبیعی بافتی می‌گردد. آمیلوئید موجب تحریک پاسخ التهابی نمی‌شود.

■ تست‌های آزمایشگاهی

آزمایش	مقادیر مرجع	پاتوفیزیولوژی / ارتباط بالینی
آنتی‌سنترومر آنتی‌بادی[a] سرم	<۱/۰U	آنتی‌بادی‌های آنتی‌سنترومر در حدود ۸۰٪ بیماران مبتلا به اسکلرودرمی محدود با درگیری پوستی/ سندرم CREST وجود دارند (کلسینوز، پدیدهٔ رینود، اختلال حرکت مری، اسکلروداکتیلی و تلانژکتازی). این آنتی‌بادی‌ها اختصاصی نیستند و همچنین می‌توانند در اسکلروز سیستمیک و لوپوس اریتماتوز سیستمیک (SLE) وجود داشته باشند.
آنتی‌بادی ضد پپتید سیترولینه سرم	<۲۰U/mL	پپتیدهای سیترولینه، تعدیل کننده‌های بعد ترجمه هستند که می‌توانند همراه التهاب به خصوص در بافت سینوویوم باشند. در آرتریت روماتوئید (RA)، اتوآنتی‌بادی‌ها بر علیه تعدادی از آنتی‌ژن‌های سیترولینه، تحریک می‌شوند. این آنتی‌بادی‌های ضد پپتید سیترولینه (ACPA) در مایع سینوویال تعدادی از بیماران با RA دیده شده است و ممکن است از طریق تحریک سیتوکین‌های مرتبط با التهاب و تخریب استخوان از طریق تولید استئوکلاست‌ها نقش خود را ایفا کنند. ACPA می‌تواند در ۸۰-۶۰٪ بیماران مبتلا به RA دیده شود و آزمایش سرمی به روش ELISA (الایزا) اختصاصیت ۹۹-۸۵٪ را نشان می‌دهد. همچنین شواهدی وجود دارد که ACPA ممکن است سال‌ها قبل از وجود بیماری RA در بیمار وجود داشته باشد. بعضی گروه‌ها پیشنهاد کرده‌اند که سطح ACPA ممکن است با پیشرفت بیماری و پاسخ به درمان با آنتی‌بادی بر علیه فاکتور نکروز توموری (TNF) همراهی داشته باشد.
آنتی DNA توپوایزومراز I[a] (Scl-70) سرم	<۱/۰U	DNA توپوایزومراز I در هسته و نوکلئوپلاسم وجود دارد و در شکست و سست کردن DNA پیچ‌خورده نقش دارند. آنتی‌بادی ضد DNA توپوایزومراز، یک الگوی منقوط هسته‌ای یا هستکی ANA ایجاد می‌کند. آنتی‌بادی ضد DNA توپوایزومراز در ۶۰-۲۰٪ بیماران با اسکلروز سیستمیک/ اسکلرودرمی یافت می‌شود. آنها با نوع منتشر بیماری، فیبروز ریه و پیش‌آگهی ضعیف همراهی دارند.

آزمایش	مقادیر مرجع	پاتوفیزیولوژی / ارتباط بالینی
آنتی‌بادی ضد DNA دورشته‌ای (ds)[a]، سرم	<۳۰IU/mL	آنتی‌بادی ضد DNA دورشته‌ای یک الگوی رنگ‌پذیری منتشر یا محیطی ایجاد می‌کند. آنتی‌بادی ضد DNA دورشته‌ای، کمپلکس‌های ایمنی ایجاد می‌کند که در گلومرول‌ها، رسوب می‌کند، کمپلمان را تثبیت می‌کند و موجب آسیب کلیه می‌شود. آنتی‌بادی ضد DNA دورشته‌ای، در حدود ۶۰-۴۰٪ موارد SLE دیده می‌شود و کاملاً اختصاصی هستند. سطح IgG آنتی‌بادی ضد DNA دورشته‌ای، به نظر می‌رسد با فعالیت و شدت درگیری کلیه در بیماران SLE در ارتباط باشد. آنتی‌بادی ضد DNA دورشته‌ای، در سایر بیماری‌های روماتولوژیک بسیار نادر است.
آنتی‌هیستون[a]، سرم	<۱۰۰AU/mL[b]	آنتی‌بادی ضد هیستون یک الگوی رنگ‌پذیری منتشر ایجاد می‌کند و در بیماران مبتلا به لوپوس دارویی (DIL) و SLE مثبت می‌شود. بیماران با سطح پایین آنزیم استیل ترانسفراز، که بعضی داروها (مثل هیدرالازین، پروکائین‌آمید) را استیله و سمزدایی می‌کند، در معرض بالاتر برای ابتلا به DIL به دنبال مصرف این داروها هستند.
آنتی‌بادی ضد JO سرم	<۱/۰U	آنتی‌بادی ضد JO گاهاً ترانسفر RNA سنتتاز که اتصال آمینواسید هیستیدین به tRNA مرتبط را کاتالیز می‌کند، شناسایی می‌کند. این آنتی‌بادی در حدود ۲۰٪ بالغین مبتلا به میوپاتی‌های التهابی ایدیوپاتیک دیده می‌شود.
آنتی‌بادی‌های ضد هسته‌ای (ANAs)[a] سرم	≤۱/۰U	اتوآنتی‌بادی‌های مختلف الگوهای متفاوت ANA با استفاده از روش ایمونوفلورسنت غیرمستقیم ایجاد می‌کنند (مثل هموژن، منقوط، سنترومر، هستکی). روش الایزا اختصاصی‌تر است ولی حساسیت کمتری دارد. ANAs در بیماری‌های خودایمنی زیادی وجود دارند ولی اختصاصی نیستند و می‌توانند در شرایط دیگر (مثل عفونت یا بدخیمی) و یا در افراد سالم هم دیده شوند. کالج روماتولوژیست‌های آمریکا عموماً استفاده از تست‌های آنتی‌بادی بر علیه آنتی‌ژن‌های اختصاصی هسته‌ای (شامل آنتی‌بادی DNA دورشته‌ای، آنتی Smith، anti-RNP، anti-SSA، anti-SSB، anti Scl70، آنتی‌سنترومر) را در مواقعی که ANA منفی است، توصیه نمی‌کند.
آنتی‌بادی ضد نوکلئوزوم[a] (آنتی‌کروماتین)، سرم	<۱/۰ negative AI	نوکلئوزوم‌ها، زیرواحدهای کمپلکس هیستون- DNA هستند. آنتی‌بادی‌های ضد نوکلئوزوم در حدود ۷۵٪ بیماران مبتلا به SLE و تا ۱۰۰٪ موارد لوپوس دارویی مثبت هستند. در بیماران SLE، آنها با درگیری کلیه همراه هستند. تیتر آنتی‌بادی با شدت بیماری در ارتباط است.
آنتی‌بادی ضد R/O-SSA سرم	<۱/۰U	این آنتی‌بادی‌ها نوعی اتوآنتی‌بادی ضد هسته‌ای هستند. بسته به روشی که اندازه‌گیری شوند، این آنتی‌بادی‌ها در ۸۰-۴۰٪ بیماران دچار سندرم شوگرن اولیه وجود دارند و در ۵۰٪ بیماران مبتلا به SLE نیز دیده می‌شوند.
آنتی‌بادی ضد Smith[a]، سرم	<۱/۰U	آنتی‌ژن اسمیت، قسمتی از گروه پروتئین‌های هسته‌ای است که SSA، SSB و ریبونوکلئاز پروتئین را شامل می‌شوند. آنتی‌بادی‌های ضد Smith یک الگوی منقوط ANA ایجاد می‌کنند و برای SLE اختصاصی هستند. آنها در ۳۰-۲۰٪ بیماران مبتلا به SLE مثبت می‌شوند.

آزمایش	مقادیر مرجع	اطلاعات پزشکی / ارتباط بالینی
کمپلمان C3، سرم	۷۵–۱۷۵mg/dL	پروتئین‌های کمپلمان، پروتئین‌های پلاسمایی هستند که مستقیماً توسط میکروب‌ها یا آنتی‌بادی‌های متصل به آنتی‌ژن فعال می‌شوند و کارکردهای مهمی را واسطه‌گری می‌کنند (اپسونیزاسیون، التهاب، لیز برخی سلول‌ها). مسیرهای فعالیت کمپلمان در شکست پروتئین C3 که جزء مرکزی سیستم کمپلمان می‌باشد، نقش دارند. فعال‌شدن بیش از حد کمپلمان، منجر به مصرف این پروتئین‌ها می‌شود که در نتیجه آن، سطح سرمی این پروتئین‌ها کاهش می‌یابد. سطح C3 با روش‌های سنجش ایمنی اندازه‌گیری می‌شود و در بررسی بیماری‌های خودایمنی (مثل SLE، گلومرولونفریت ممبرانو پرولیفراتیو) سطح آنها معمولاً با فعالیت بیماری در ارتباط است (به طور مثال، سطح آنهادر بیماری کمپلکس ایمنی فعال کاهش پیدا می‌کند). سطح پایین C3 و C4 نشانگر فعال‌شدن کمپلمان از مسیر کلاسیک است. سطح پایین سرمی C3 همراه با سطح نرمال C4 نشانگر فعال‌شدن مسیر آلترناتیو کمپلمان می‌باشد.
کمپلمان C4 سرم	۱۴–۴۰mg/dL	C4 جزئی از مسیر کلاسیک کمپلمان است که توسط آنتی‌بادی‌هایی که به آنتی‌ژن متصل می‌شوند، فعال می‌شود. زمانی که این مسیر فعال است، سطح آنها پایین است. کمپلمان C4 توسط روش‌های سنجش ایمنی اندازه‌گیری می‌شود و در ارزیابی بیماری‌های خودایمنی (مثل SLE) سنجیده می‌شود. سطح آنها ممکن است فعالیت بیماری را مشخص کند.
شمارش CD4، خون	بالغین: ۴۰۰–۱۴۰۰cells/μL[b] CD4+ در کودکان بسته به سن تغییر می‌کند	ممکن است شمارش CD4 مستقیماً توسط فلوسیتومتری انجام شود و یا شمارش مطلق آن با اندازه‌گیری درصد سلول‌های CD4+ T با فلوسیتومتری (شمارش WBC × CD4+ T cell %) محاسبه می‌شود. شمارش سلول‌های CD4+ T، با وضعیت ایمنی اخیر بیماران مبتلا به HIV در ارتباط است و برای مرحله‌بندی بیماری، تعیین میزان خطر عوارض خاص و نیاز به پروفیلاکسی و ارزیابی پاسخ به درمان ضد رتروویروسی مورد استفاده قرار می‌گیرد. نشانگرهای کلیدی بالینی شامل شمارش سلول‌های CD4 کمتر از ۲۰۰cell/μL (پروفیلاکسی علیه پنوموسیستیس ژیرووسی اندیکاسیون دارد) و ۵۰/μL> (پروفیلاکسی علیه کمپلکس مایکوباکتریوم آویوم اندیکاسیون دارد) هستند.
آنتی‌ژن/ آنتی‌بادی HIV پلاسما	negative	آزمایشات نسل سوم IgG و IgM می‌توانند وجود آنتی‌بادی‌ها را ۲۰ تا ۳۰ روز بعد از تماس با HIV شناسایی کنند و معمولاً اولین تست غربالگری هستند که برای عفونت HIV مورد استفاده قرار می‌گیرند. ترکیب تست آنتی‌ژن/ آنتی‌بادی برای HIV می‌تواند آنتی‌بادی‌های IgG و IgM و آنتی‌ژن P24 HIV را ۲۰–۱۵ روز بعد مواجهه با ویروس شناسایی کند. در مقایسه، تست‌های HIV RNA می‌توانند ۱۰ تا ۱۵ روز بعد مواجهه مثبت شوند. تست مثبت دفعه اول باید با یک روش دیگر هم تأیید شود (به طور مثال HIV RNA، تست‌های افتراقی HIV1/HIV2). تست‌های ترکیبی می‌توانند آنتی‌ژن P24 را قبل از تغییر سرمی (دوران پنجره) شناسایی کنند. تست‌های سریع آنتی‌بادی در عفونت مزمن بیشتر از ۹۹٪ حساسیت و اختصاصیت دارند ولی در فاز حاد کمتر حساس هستند.

آزمایش	مقادیر مرجع	پاتوفیزیولوژی/ ارتباط بالینی
HIV DNA، پلاسما	غیرقابل اندازه‌گیری	تشخیص عفونت HIV به صورت اولیه از طریق سرولوژی است (به طور مثال شناسایی آنتی‌بادی‌های اختصاصی HIV). هر چند، نوزادان (چون سیستم ایمنی نابالغ و آنتی‌بادی ضد HIV مادری دارند)، در عفونت زودرس HIV (کمتر از ۳۰ روز از مواجهه) و یا در افراد با تست‌های سرولوژی مشکوک، روش‌های سنجش DNA پرووویروسی HIV و HIV RNA، روش‌های کمکی و مفید خواهند بود. این آزمایشات به طور مشخص ۱۰ تا ۱۴ روز بعد عفونت، مثبت خواهند بود.
HIV NAT، nucleic acid test (تست اسید نوکلئیک)، پلاسما	غیرقابل اندازه‌گیری	NAT جهت شناسایی قسمت‌های خاص از توالی اسید نوکلئیک برای ارگانیسم مشخص مورد استفاده قرار می‌گیرد (مثل HIV، *نایسریا گنوره*). روش‌های سنجش کمی می‌توانند برای درمان ضد رتروویروسی راهنما باشند. در شرایطی که روش‌های سنجش کیفی جهت تشخیص HIV کاربرد دارند. NAT می‌تواند عفونت را ۳۳-۱۰ روز بعد مواجهه شناسایی کند، در مقایسه با تست‌های آنتی‌ژن/ آنتی‌بادی (۱۸ تا ۴۵ روز بعد مواجهه) و تست‌های آنتی‌بادی (۲۳ تا ۹۰ روز). تست NAT کیفی، اساساً در مراکز اهدای خون برای اطمینان از سلامت فرآورده‌های خونی، مورد استفاده قرار می‌گیرد و همچنین برای تشخیص زودرس عفونت در نوزادان متولد شده از مادران HIV مثبت کاربرد دارد.
HIV RNA (بار ویروسی HIV)	غیرقابل اندازه‌گیری	بیشتر از ۹۹٪ موارد ابتلا به HIV در کل جهان به دلیل HIV1 اتفاق می‌افتد. بنابراین، این نوع از ویروس است که به صورت شایع مورد بررسی قرار می‌گیرد. بار ویروسی HIV (تعداد کپی‌های HIV1 RNA در میلی‌لیتر پلاسما) با مرحله بیماری در ارتباط است و در ترکیب با شمارش سلول‌های CD4+، جهت پایش پاسخ به درمان کاربرد دارد. این تست مشخص می‌کند که چگونه ویروس در فرد مبتلا به HIV به صورت فعال در حال تکثیر است. سرویس‌های انسان و سلامت در ایالات متحده، تعداد کمتر از ۲۰۰ کپی در میلی‌لیتر را به عنوان شکست ویروسی تعریف می‌کند. هنگامی که ۲ تست به فاصله ۲ تا ۴ هفته شکست ویروسی را نشان دهند، اثر متقابل دارو- دارو و تبعیت بیمار از رژیم دارویی مورد ارزیابی قرار می‌گیرد. در سطح تعیین شده (مثلاً ۵۰۰ کپی در میلی‌لیتر)، آزمایشات برای تعیین ژنوتیپ‌های همراه با مقاومت دارویی ممکن است انجام شود.
فاکتور روماتوئید سرم	<۱۵ IU/mL	فاکتورهای روماتوئید، آنتی‌بادی‌هایی هستند که با قسمت Fc ایمونوگلوبولین G آنتی‌بادی‌ها واکنش نشان می‌دهند. علی‌رغم نام آنها، RF برای تشخیص بیماری RA اختصاصیت ندارد و می‌تواند در سایر بیماری‌های خودایمنی هم دیده شود، به خصوص سندرم شوگرن. تیترهای بالا با افزایش شدت بیماری و پیش‌آگهی بدتر در ارتباط هستند. RF حساسیت و ویژگی به ترتیب حدود ۷۰٪ و ۸۵٪ برای RA دارد. ترکیب RF و آنتی‌بادی ضد پپتید سیترولینه از نظر تشخیصی بسیار کمک‌کننده‌تر خواهد بود.

a. آنتی‌بادی‌های ضد آنتی‌ژن‌های هسته‌ای در بسیاری از بیماری‌های خودایمنی سیستمیک دیده می‌شوند. افزایش این آنتی‌بادی‌ها به دلیل شکست تحمل ایمنی به علاوهٔ پاکسازی غیرمؤثر قطعات هسته‌ای به خصوص از سلول‌های آپوپتوتیک می‌باشد. آنتی‌بادی‌های ضد هسته‌ای با روش ایمونوفلورسنت غیرمستقیم اندازه‌گیری می‌شوند (IFA) که در آن اتصال رقت‌های متوالی آنتی‌بادی‌های سرمی با هسته رده سلولی هپاتوسیت کشت داده شده بررسی می‌شود. الگوهای مختلف اتصال، نشان‌دهندهٔ اختصاصیت آنتی‌بادی‌ها برای اجزا مختلف هسته‌ای هستند. تلاش‌هایی جهت جایگزینی این روش‌ها با روش‌های الایزای اختصاصی‌تر و کمی‌تر در جریان است.

b. Duke university health system clinical laboratories referene valves

۶

نئوپلازی

مطالب فصل

نام‌گذاری
تومورهای خوش‌خیم
تومورهای بدخیم
ویژگی‌های نئوپلاسم‌های خوش‌خیم و بدخیم
تمایز و آناپلازی
تهاجم موضعی
متاستاز
اپیدمیولوژی
بروز سرطان
فاکتورهای محیطی
سن و سرطان
شرایط مستعد کنندهٔ اکتسابی
تعاملات بین فاکتورهای محیطی و ژنتیکی
ژن‌های سرطان
اختلالات ژنتیکی در سرطان
جهش‌های محرک و رهگذر
جهش‌های نقطه‌ای
بازآرایی ژنی
حذف‌ها
تقویت ژنی
آنوپلوئیدی
میکرو RNAها و سرطان
تغییرات اپی‌ژنتیک و سرطان
کارسینوژنز: یک روند چند مرحله‌ای
شاه‌علامت‌های سرطان
خودکفایی در گیرنده‌های رشد
فاکتور رشد
گیرنده‌های فاکتور رشد
پروتئین‌های پایین‌دست مسیر انتقال پیام
کنترل چرخه سلولی
عدم حساسیت به سیگنال‌های مهارکننده رشد: ژن‌های
سرکوبگر تومور
RB: فرمانده چرخه سلول
TP53: نگهبان ژنوم
سایر مهارکننده‌های رشد
متابولیسم سلولی تغییر یافته
اتوفاژی
انکومتابولیسم
فرار از مرگ سلولی
ظرفیت تکثیر نامحدود (نامیرایی)
ایجاد آنژیوژنز مداوم
تهاجم و متاستاز
تهاجم به ماتریکس خارج سلولی
انتشار عروقی و لانه‌گزینی تومور
متاستاز
فرار از سیستم ایمنی
آنتی‌ژن‌های توموری
واکنش ایمنی مؤثر در برابر آنتی‌ژن‌های تومور
فرار از ایمنی توسط سرطان
ناپایداری ژنومی به عنوان عامل سرطان
التهاب پیشبرندهٔ تومور به عنوان عامل بدخیمی
اتیولوژی سرطان: عوامل سرطان‌زا
کارسینوژن‌های شیمیایی
عوامل آسیب‌رسان مستقیم
عوامل آسیب‌رسان غیرمستقیم
مکانیسم عمل کارسینوژن‌های شیمیایی
کارسینوژنز پرتوتابی
انکوژنز ویروسی و میکروبی
ویروس‌های RNA انکوژن
ویروس‌های DNA انکوژن
جنبه‌های بالینی نئوپلازی
اثرات تومور بر میزبان
کاشکسی سرطان
سندرم‌های پارانئوپلاستیک
درجه‌بندی و مرحله‌بندی سرطان
تشخیص آزمایشگاهی سرطان
روش‌های ریخت‌شناسی
تومور مارکرها
تشخیص مولکولی
تعیین پروفایل مولکولی تومورها

سرطان دومین علت مرگ در ایالات متحده است؛ تنها بیماری‌های قلبی عروقی در رتبه‌ای بالاتر از آن هستند. سرطان یک بیماری منفرد نیست بلکه شامل اختلالات بسیاری است که در بی‌نظمی رشدی عمیقی مشترک هستند. بعضی از سرطان‌ها، قابل درمان هستند، در صورتی که بقیه، بالقوه همیشه کشنده‌اند. پیشرفت در تشخیص و درمان و پیش‌آگهی سرطان بستگی به فهم عمیق‌تر پایه مولکولی و سلولی هر نوع سرطان دارد.

این فصل به بیولوژی نئوپلاسم - طبیعت نئوپلاسم‌های خوش‌خیم و بدخیم و اساس مولکولی تغییرات نئوپلاستیک - می‌پردازد. همچنین به پاسخ میزبان به تومورها و تظاهرات بالینی نئوپلاسم هم در این فصل پرداخته می‌شود. قبل از صحبت درباره خصوصیات سلول‌های سرطانی و مکانیزم‌های کارسینوژنز، مفید است که خصوصیات بنیادین و مشترک سرطان‌ها را خلاصه کنیم:

- **سرطان یک اختلال ژنتیکی به علت جهش‌های DNA است.** جهش‌های پاتوژنیک ناشی از مواجهه با عوامل جهش‌زا است، یا به طور خودبخودی بر اثر فرآیندهای حساس به خطا در سلول‌ها رخ می‌دهد، یا ممکن است ارثی باشند. به علاوه، سرطان‌ها غالباً تغییرات اپی‌ژنتیک نشان می‌دهند (به عنوان مثال متیلاسیون تغییر یافته DNA و تغییرات در هیستون‌ها). این تغییرات ژنتیک و اپی‌ژنتیک، بیان یا عملکرد ژن‌های کلیدی را که فرایندهای بنیادی سلولی را تنظیم می‌کنند، مانند رشد، بقا و پیری، تغییر می‌دهند.
- **این تغییرات ژنتیکی در سلول سرطانی ارثی هستند و به سلول‌های دختر که از تقسیم سلولی ایجاد شده‌اند می‌رسند. در نتیجه، سلول‌هایی که این جهش‌ها را حفظ می‌کنند در معرض انتخاب داروینی هستند (بقای سازگارترین).** سلول‌ها حاوی جهش‌هایی هستند که آنها را برای رشد یا بقا آماده کرده و از سلول‌های مجاور سبقت می‌گیرند و در نتیجه جمعیت غالب می‌شوند. در زمان آغاز تومور، این فواید انتخابی متمرکز بر روی یک سلول واحد است و در نتیجه تمام تومورها کلونال هستند (یعنی دودمان یک سلول خاص). با این وجود، فراتر از نقطهٔ آغاز، انتخاب داروینی ادامه می‌یابد تا سرطان‌هایی با ظهور زیرمجموعه‌های مشخص ژنتیکی و دارای ویژگی‌های تهاجمی‌تر تکامل کلونال یابند. این مفهومی است که به عنوان پیشرفت[1] تومورزی نامیده می‌شود.
- **جهش‌ها و تغییرات اپی‌ژنتیک به سلول‌های سرطانی مجموعه‌ای از ویژگی‌هایی را می‌دهند که در مجموع آنها را شاه‌علامت‌های سرطان می‌نامند.** این ویژگی‌ها فنوتیپ‌های سلولی تولید می‌کنند که تاریخچهٔ طبیعی سرطان‌ها و همچنین پاسخ آنها به درمان‌های مختلف را تعیین می‌کنند. زیربنای مولکولی این شاه‌علامت‌ها با جزئیات در بخش بعدی بحث شده‌اند.

تحقیقات، اساس بسیاری از ناهنجاری‌های سلولی و مولکولی را که تبدیل به سرطان می‌شوند و رفتار بدخیم آن را مدیریت می‌کنند، روشن کرده است. این موفقیت‌ها به نوبهٔ خود موجب انقلابی در تشخیص و درمان سرطان شده است که یک پیروزی نوظهور برای علم زیست پزشکی است.

نامگذاری

از نظر لغوی، نئوپلازی به معنای "رشد جدید" می‌باشد. به این علت سلول‌های نئوپلاستیک، "تغییر شکل یافته" در نظر گرفته می‌شوند که بدون توجه به اثرات تنظیمی که رشد طبیعی سلول را تنظیم می‌کنند، هم چنان به تکثیر خود ادامه می‌دهند. نئوپلاسم‌ها هم چنین از درجه خاصی از خودمختاری برخوردار هستند. هر چند خودمختاری[2] آنها به هیچ وجه کامل نیست. به عنوان مثال، همهٔ نئوپلاسم‌ها برای تغذیه و خون‌رسانی به میزبان وابستگی دارند. نئوپلاسم‌های مشتق از بافت‌های پاسخ‌دهنده به هورمون نیز اغلب به حمایت اندوکرین نیاز دارند و گاهی اوقات این وابستگی، را می‌توان برای مقاصد درمانی مورد بهره‌برداری قرار داد.

در کاربردهای شایع پزشکی، نئوپلاسم اغلب به عنوان تومور نامیده می‌شود و مطالعه تومورها را علم انکولوژی می‌نامند (از انکوس *[oncos]* به معنای "تومور" و لوگوس *[Logos]* به معنای مطالعه"). در میان تومورها، تقسیم‌بندی نئوپلاسم‌ها به گروه‌های خوش‌خیم و بدخیم براساس پیش‌بینی دقیق رفتاری و پیش‌آگهی تومور استوار است.

- یک تومور زمانی به عنوان خوش‌خیم در نظر گرفته می‌شود که ویژگی‌های میکروسکوپی و ظاهری آن نشان می‌دهد که به صورت محدود و موضعی باقی بماند و قابل برداشت موضعی جراحی باشد، عموماً

1- Progression 2- Autonomy

بیمار در این حالت کاملاً درمان می‌شود. با این حال، تمام تومورهای خوش‌خیم به آسانی خارج نمی‌شوند و برخی از آنها ممکن است مشکلات جدی ایجاد کرده یا حتی کشنده باشند، خصوصاً در صورتی که تومور در مجاورت یک ساختار یا ارگان حیاتی باشد.

- وقتی در مورد نئوپلاسم، اصطلاح بدخیم به کار می‌رود، نشان‌دهنده آن است که ضایعه می‌تواند به صورت موضعی به ساختمان‌های مجاور حمله کرده، آنها را تخریب کند و به مکان‌های دوردست گسترش یابد (متاستاز). تومورهای بدخیم، در مجموع به عنوان کانسر (سرطان) نامیده می‌شوند که از کلمه لاتین کراب (Crab) به معنی خرچنگ مشتق شده است، یعنی آنها به هر بافت طبیعی که به آن تهاجم می‌برند، مانند خرچنگ، سرسختانه می‌چسبند. البته تمام سرطان‌ها چنین سیر مرگ‌باری نخواهند داشت و به صورت متناقض برخی از مهاجم‌ترین‌ها ممکن است بعضی از علاج‌پذیرترین‌ها باشند، امّا اصطلاح بدخیم یک پرچم قرمز محسوب می‌گردد.

همه تومورها، چه خوش‌خیم و چه بدخیم، دو جزء اصلی دارند: ۱) پارانشیم که از سلول‌های تغییر شکل یافته یا نئوپلاستیک تشکیل شده است و ۲) استروما که از سلول‌های بافت همبندی غیر نئوپلاستیک و مشتق از میزبان، رگ‌های خونی و سلول‌های التهابی میزبان شکل یافته است. حتی در لوکمی، که سلول‌های بدخیم در خون گردش می‌کنند (فصل ۱۰)، به تعامل با استروما برای حمایت از رشد سلول‌های سرطانی نیاز دارند. پارانشیم نئوپلاسم عمدتاً رفتار بیولوژیک آن را تعیین می‌کند و نام تومور از همین جزء مشتق می‌شود. استروما حامل رگ‌های خونی بوده و برای رشد سلول‌های پارانشیمی نقش حمایت‌کننده را داشته و در نتیجه در رشد نئوپلاسم، اهمیت حیاتی دارد. علاوه بر این، سلول‌های استرومایی و نئوپلاسمی در جریان یک تعامل دوطرفه، بر رشد تومور و رفتار آن اثر می‌گذارند.

تومورهای خوش‌خیم

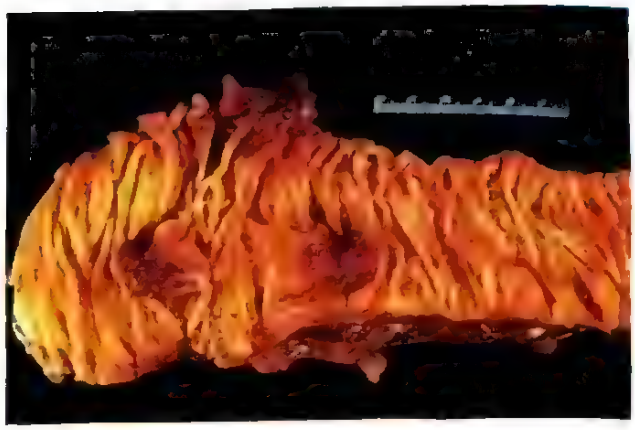
تومورهای خوش‌خیم به طور کلی با اضافه‌کردن پسوند اوم *(oma)* به آخر نام سلولی که تومور از آن مشتق شده است، نام‌گذاری می‌شوند. به عنوان مثال، تومور خوش‌خیمی که از بافت فیبروبلاست منشأ می‌گیرد، فیبروم، و تومور خوش‌خیم غضروفی کندروم نام دارد. نام‌گذاری تومورهای اپی‌تلیومی خوش‌خیم پیچیده‌تر و گوناگون‌تر است.

- اصطلاح آدنوم در مورد اکثر نئوپلاسم‌های اپی‌تلیومی خوش‌خیمی به کار می‌رود که ممکن است تولید ساختارهای غده مانند بکنند یا نکنند.
- پاپیلوم‌ها نئوپلاسم‌های خوش‌خیم اپی‌تلیومی هستند که روی هر سطحی رشد می‌کنند و تولید زواید انگشت مانند میکروسکوپی یا ماکروسکوپی می‌نمایند (شکل ۱-۶e).
- پولیپ توده‌ای است که روی یک سطح مخاطی رشد می‌کند و ساختمان‌هایی ایجاد می‌کند که با چشم غیرمسلح قابل رؤیت است (شکل ۱-۶). هر چند این اصطلاح به طور شایع برای تومورهای خوش‌خیم استفاده می‌شود، ممکن است برخی از تومورهای بدخیم هم به صورت پولیپ ظاهر شوند، در حالی که سایر پولیپ‌ها (مانند پولیپ‌های بینی) نئوپلاستیک نیستند بلکه منشأ التهابی دارند.
- سیست آدنوماها توده‌های کیستی توخالی هستند که شایع‌تر از همه در تخمدان رشد می‌کنند (فصل ۱۷).

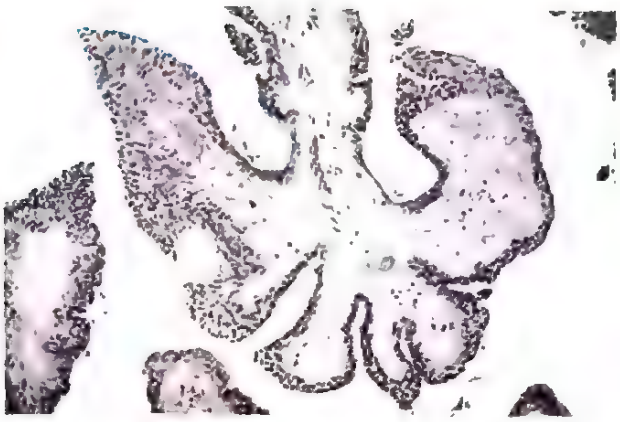
تومورهای بدخیم

نام‌گذاری تومورهای بدخیم با برخی اضافات و استثنائات خاص اساساً از نحوه نام‌گذاری تومورهای خوش‌خیم الهام می‌گیرد. هر چند نامگذاری نئوپلاسم‌ها پیچیده است (و گاهی غیرمرتبط) دانشجویان بایستی با آنها آشنا باشند چرا که ماهیت و اهمیت تومور با این نامگذاری‌ها توسط پزشک شناسایی می‌شود.

- نئوپلاسم‌های بدخیمی که از بافت‌های مزانشیمی توپُر یا مشتقات آن ناشی می‌شوند، سارکوم نامیده می‌شوند. در حالی که آنهایی که از سلول‌های مزانشیمی خون منشأ می‌گیرند لوسمی یا لنفوم نامیده می‌شوند. سارکوم‌ها براساس نوع سلولی که ساخته‌اند و سلول منشأ آنها را نشان می‌دهد، نامگذاری می‌شوند. بنابراین، یک نئوپلاسم بدخیم متشکل از سلول‌های شبه‌چربی یک لیپوسارکوم است، و نئوپلاسم بدخیمی متشکل از سلول‌های شبیه کوندروسیت‌ها، کندروسارکوم نامیده می‌شود.
- در حالی که اپی‌تلیوم‌های بدن از هر سه لایهٔ سلولی ردهٔ زایا مشتق می‌شوند، نئوپلاسم‌های بدخیم سلول‌های اپی‌تلیومی صرف‌نظر از بافت منشأ کارسینوم نامیده می‌شوند. پس، نئوپلاسم‌های بدخیمی که از اپی‌تلیوم توبول



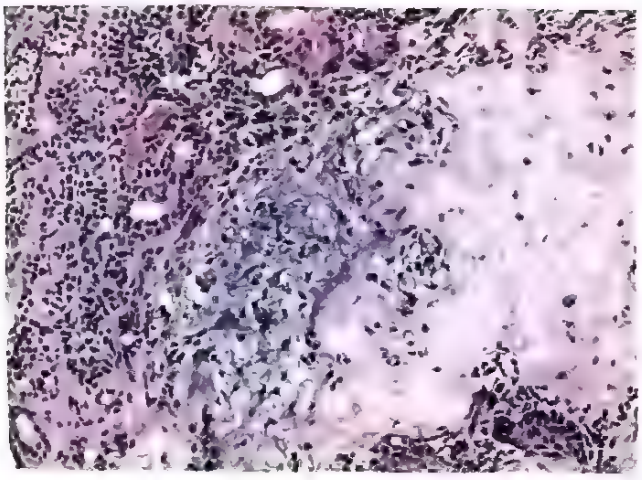
شکل ۱-۶. پولیپ کولون. پولیپ‌های مخملی شکل متعدد پایه‌دار در این قسمت کولون دیده می‌شوند.



شکل ۱-e۶. پاپیلوم داخل مجرایی پستان. شاخه‌های پاپیلاری دارای یک محور همبندی عروقی هستند و با اپی‌تلیوم پوشیده شده‌اند.

کلیوی (مزودرم) پوست (اکتودرم) و اپی‌تلیوم پوشانندهٔ روده (آندودرم) منشأ می‌گیرند، همگی کارسینوم نامیده می‌شوند.

- می‌توان کارسینوم‌ها را تا حد بیشتری تقسیم کرد. کارسینومی که به صورت الگوی غده‌ای رشد می‌کند، آدنوکارسینوم و اگر سلول سنگفرشی تولید کند، کارسینوم سلول سنگفرشی، نامیده می‌شود. گاهی اوقات می‌توان بافت یا اندام منشأ تومور را شناسایی کرد، مانند نام‌گذاری کارسینوم سلول کلیوی. تومورها ممکن است الگویی تمایز نیافته یا با تمایز ناچیز نشان دهند؛ که در این مورد باید کارسینوم با تمایز کم یا تمایز نیافته نام‌گذاری شود.

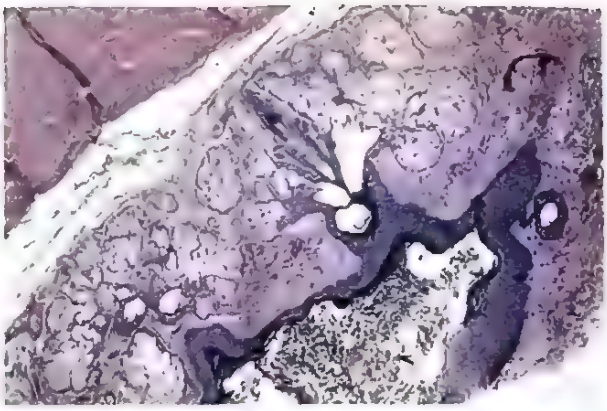


شکل ۲-۶. تومور مختلط غده پاروتید. آشیانه‌های کوچک سلول‌های اپی‌تلیومی (سمت چپ) و استرومای میگزوئید که غضروف و استخوان (یک ویژگی غیرمعمول) را تشکیل می‌دهند (سمت راست)، در این تصویر حضور دارند.

سلول‌های نئوپلاستیک تومور، چه خوش‌خیم و چه بدخیم، معمولاً به هم شباهت دارند و این نشان می‌دهد که‌منشأ آنها یک سلول پیش‌ساز تغییر یافتهٔ منفرد می‌باشد. در بعضی موارد غیرمعمول، ممکن است سلول‌های توموری دچار تمایز متعدد شده و به اصطلاح تومورهای مختلط[1] ایجاد کند. تومورهای مختلط کماکان از یک منشأ کلونال هستند، اما سلول پیش‌ساز در چنین تومورهایی توانایی تمایز به بیش از یک رده سلولی دارد. یک مثال آن، تومور مختلط غده بزاقی است که معمولاً آدنوم پلئومورفیک نامیده می‌شود. این تومورهای خوش‌خیم اجزای اپی‌تلیومی دارند که در سرتاسر استرومای فیبرومیکسوئید پراکنده شده و بعضی اوقات جزایری از غضروف یا استخوان تشکیل می‌دهند (شکل ۲-۶).

تراتوم یک نوع خاص تومور مختلط است که شامل سلول‌های بالغ یا نابالغ قابل تشخیص یا بافت‌هایی است که از بیش از یک لایه سلول زایا و گاهی از هر ۳ لایه منشأ گرفته‌اند. تراتوم‌ها از سلول‌های زایای totipotential (چند ظرفیتی) منشأ می‌گیرند، که به طور طبیعی در تخمدان و بیضه وجود دارند و گاهی به صورت غیرطبیعی در بقایای رویانی در خط وسط یافت می‌شوند. سلول‌های زایا ظرفیت تمایز به هر نوع سلولی که در بدن فرد بالغ هست را دارند؛ بنابراین ممکن است به نئوپلاسم‌هایی تبدیل شوند که حاوی اجزایی شبیه استخوان، اپی‌تلیوم، عضله، چربی، عصب و سایر بافت‌ها هستند و با یک

1- Mixed tumors



شکل ۲-e۶. تراتوم کیستیک خوش‌خیم (کیست درموئید) تخمدان. یک فضای کیستیک با پوشش اپی‌تلیوم خوش‌خیم سنگفرشی پوشیده می‌شود که در زیر آن بافت نرم حاوی فولیکول‌های مو و غدد سباسه قرار دارند.

الگوی بهم ریخته‌ای در کنار یکدیگر قرار دارند (شکل ۲-e۶).

اسامی اختصاصی اشکال شایع دیگر نئوپلاسم‌ها در جدول ۱-۶ نشان داده شده است. بعضی تناقضات واضح ممکن است مورد توجه قرار گیرد. برای مثال، لغات لنفوم، میزوتلیوم، ملانوم و سمینوم برای نئوپلاسم‌های بدخیم استفاده می‌شوند. متأسفانه این استثناها در واژه‌شناسی پزشکی برای دانشجویان مشکل ایجاد می‌کند. چند واژه گیج‌کننده دیگر هم وجود دارد:

- هامارتوم یک توده سازمان‌نیافته بافت موجود در یک محل خاص مانند ریه یا کبد است. در حالی که هامارتوم به طور متداول، ناهنجاری تکاملی در نظر گرفته می‌شود، هامارتوم‌ها دارای انحرافات کروموزومی کلونال هستند که از راه جهش‌های سوماتیک کسب می‌شوند و براین اساس به عنوان نئوپلاسم خوش‌خیم غیرمعمول در نظر گرفته می‌شوند.
- کوریستوم یک ناهنجاری مادرزادی شامل آشیانه‌های سلول‌های هتروتوپیک (نابجا) است. به عنوان مثال، یک ندول کوچک از بافت پانکراسی، ممکن است در زیر مخاط معده، دئودنوم، یا روده کوچک یافت شود. پسوند - اوم (oma) که در مورد نئوپلاسم‌ها به کار می‌رود ابهتی بیش از اندازه به این مورد می‌بخشد، چرا که کوریستوم‌ها معمولاً اهمیت کمی دارند.

خصوصیات نئوپلاسم‌های خوش‌خیم و بدخیم

به طور کلی ۳ ویژگی اساسی وجود دارد که می‌توان تومورهای خوش‌خیم و بدخیم را برپایهٔ آن افتراق داد: تمایز و آناپلازی، تهاجم موضعی و متاستاز. عموماً، رشد سریع نیز در بدخیمی حائز اهمیت است، اما برخی از تومورهای بدخیم به آرامی رشد می‌کنند و در نتیجه میزان رشد یک وجه افتراق قابل اعتماد بین تومورهای بد و خوب نمی‌باشد. اگرچه در برخی از نئوپلاسم‌ها تعیین ویژگی تومور دشوار است، اما در اکثر موارد تعیین خوش‌خیم از بدخیم بدون تومور با صحت بسیار بالا با استفاده از معیارهای تأیید شده انجام می‌گیرد.

تمایز و آناپلازی

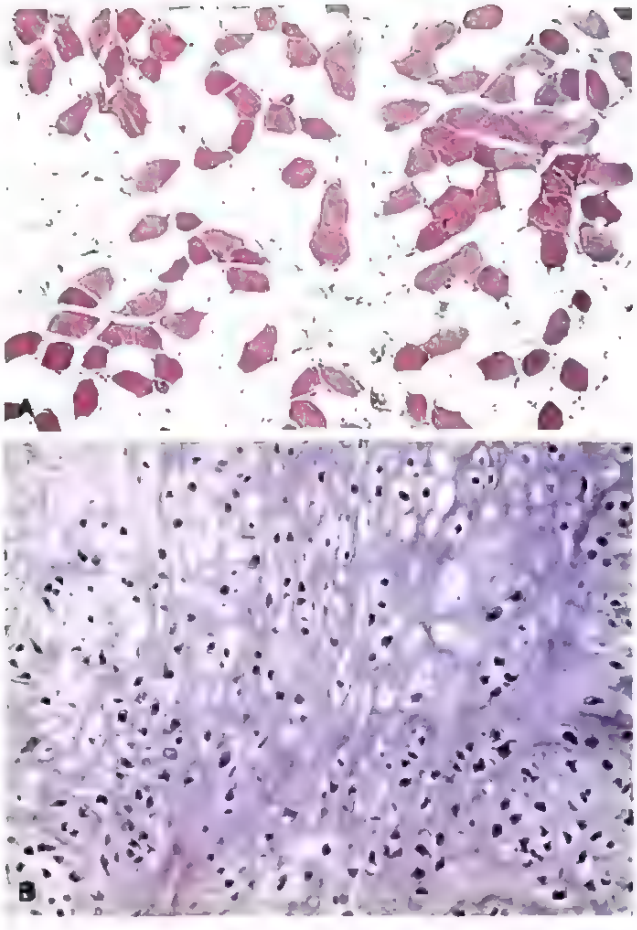
تمایز به میزان شباهت نئوپلاسم‌ها به سلول‌های پارانشیمی منشأشان اطلاق می‌شود: فقدان تمایز آناپلازی نامیده می‌شود. به طور کلی نئوپلاسم‌های خوش‌خیم از سلول‌های به خوبی تمایز یافته تشکیل شده‌اند و به همتایان طبیعی خود شباهت زیادی دارند. یک لیپوم متشکل از سلول‌های چربی بالغ است که انباشته از واکوئل‌های لیپیدی سیتوپلاسمی هستند و کندروم از سلول‌های غضروفی بالغ تشکیل یافته که ماتریکس غضروفی را سنتز می‌کنند که مدرکی دال بر تمایز ریخت‌شناسی و عملکردی آنها می‌باشد (شکل ۳-e۶). در تومورهای خوش‌خیم به خوبی تمایز یافته، میتوزها نادر بوده و اشکال طبیعی دارند.

برعکس، اکثر نئوپلاسم‌های بدخیم تغییرات ریخت‌شناسی نشان می‌دهند که بیانگر ماهیت بدخیمی‌شان است. در سرطان‌های به خوبی تمایز یافته، این ویژگی‌ها بسیار اندک است (شکل ۳-۶). به عنوان مثال، آدنوکارسینوم کاملاً تمایز یافته تیروئید ممکن است دارای فولیکول‌های با ظاهر طبیعی باشد. پتانسیل بدخیمی این تومور تنها زمانی آشکار شود که تهاجم موضعی به بافت‌های مجاور یا متاستاز رخ دهد. به علاوه، سرطان‌ها ممکن است پاسخ‌های استرومایی را القا کنند که در تومورهای خوش‌خیم دیده نمی‌شوند. به عنوان مثال، سرطان‌های خاصی استرومای متراکم و فراوان از جنس فیبرو را القا می‌کنند (دسموپلازی) که قوام تومورها را سخت کرده است و اصطلاحاً تومورهای زره‌مانند[1] نامیده می‌شوند.

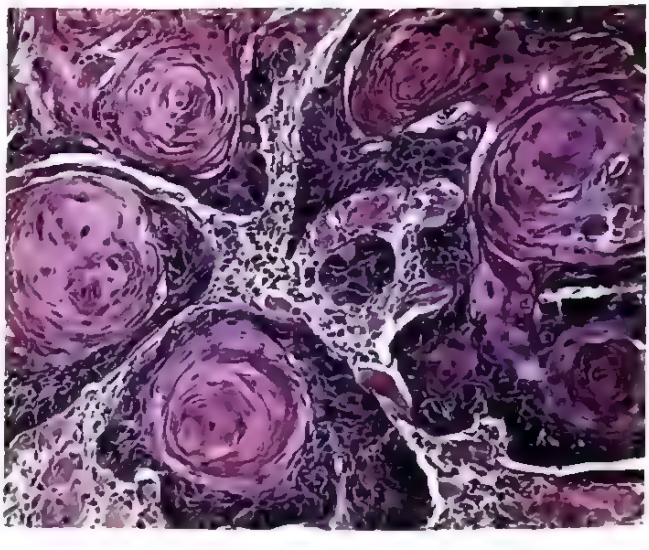
1- Scirrhous

جدول ۱-۶. نام‌گذاری برخی تومورها

بافت منشأ	خوش‌خیم	بدخیم
تومورهای عمدتاً متشکل از یک نوع سلول		
بافت همبند و مشتقات آن	فیبروم	فیبروسارکوم
	لیپوم	لیپوسارکوم
	کندروم	کندروسارکوم
	استئوم	استئوسارکوم
بافت‌های اندوتلیومی و انواع سلول‌های مرتبط		
رگ‌های خونی	همانژیوم	آنژیوساکروم
رگ‌های لنفاوی	لنفانژیوم	لنفانژیوسارکوم
مزوتلیوم		مزوتلیوما
پوشش‌های مغزی	مننژیوم	مننژیوم مهاجم
سلول‌های خونی و سلول‌های مرتبط		
سلول‌های هماتوپویتیک		لوسمی‌ها
بافت لنفوئید		لنفوم‌ها
عضله		
صاف	لیومیوم	لیومیوسارکوم
مخطط	رابدومیوم	رابدومیوسارکوم
پوست (skin)		
سنگفرشی مطبق	پاپیلوم سلول سنگفرشی	کارسینوم سلول سنگفرشی یا اپی‌درموئید
سلول‌های بازال پوست یا ضمایم		کارسینوم سلول بازال
تومورهای ملانوسیت‌ها	خال	ملانوم
پوشش اپی‌تلیال غدد یا مجاری	آدنوم	آدنوکارسینوم
	پاپیلوم	کارسینوم پاپیلاری
	سیست آدنوم	سیست آدنوکارسینوم
ریه	آدنوم برونشی	کارسینوم برونکوژنیک
کلیه	آدنوم توبولی کلیوی	کارسینوم سلول کلیوی
کبد	آدنوم سلول کبدی	کارسینوم هپاتوسلولار
مثانه	پاپیلوم اوروتلیال	کارسینوم اوروتلیال
جفت	مول هیداتی‌فورم	کوریوکارسینوم
بیضه		سمینوم کارسینوم امبریونال
تخمدان	سیست‌آدنوم سروزی و موسینی	سیست‌آدنوکارسینوم سروزی و سیست آدنوکارسینوم موسینی
انواع مشتق از بیش از یک نوع سلول نئوپلاستیک، که از یک لایه سلول زایا مشتق می‌شوند.		
غدد بزاقی	آدنوم پلئومورفیک (تومور مختلط از منشأ غدد بزاقی)	تومور مختلط بدخیم از منشأ غدد بزاقی
کلیه ابتدایی		تومور ویلمز
تومور متشکل از بیش از یک نوع سلول نئوپلاستیک که از بیش از یک لایه سلول زایا مشتق شده است		
سلول‌های توتی‌پوتنت (چند ظرفیتی) در گنادها یا بقایای رویانی	تراتوم بالغ، کیست درموئید	تراتوم نابالغ، تراتوکارسینوم



شکل ۳-۶e. تومورهای خوش‌خیم. A. یک لیپوم داخل عضلانی که در آن سلول‌های چربی خوب تمایز یافته نئوپلاستیک، سلول‌های طبیعی عضله اسکلتی را از هم باز کرده‌اند. B. یک کندروم متشکل از کندروسیت‌های با ظاهر خوش‌خیم که به صورت نامنظم قرار گرفته‌اند.

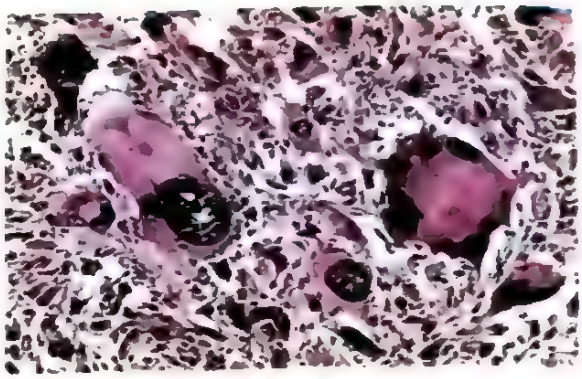


شکل ۳-۶. کارسینوم سلول سنگفرشی پوست با تمایز خوب. به تمایز انتهایی سلول‌های توموری که آشیانه‌های کراتین ساخته‌اند، توجه کنید.

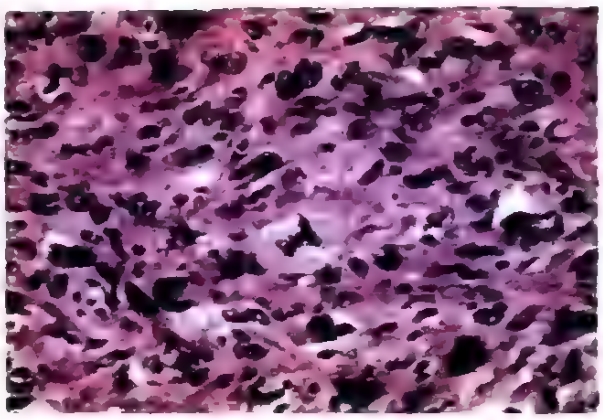
به تومورهایی که از سلول‌های تمایز نیافته تشکیل شده‌اند، آناپلاستیک گفته می‌شود که یک نشانهٔ قابل اعتماد بدخیمی است. از نظر لغوی، اصطلاح آناپلازی به معنای "برگشت به عقب" می‌باشد که این حالت به تمایز مجدد، یا از دست‌دادن تمایز ساختمانی و عملکردی سلول‌های طبیعی دلالت دارد. در برخی موارد، تمایز مجدد سلول‌های کاملاً بالغ در حین کارسینوژنز رخ می‌دهد. با این حال، سایر سرطان‌ها از سلول‌های بنیادی بافت‌ها منشأ می‌گیرند. در این تومورها اختلال در تمایز سلول‌های بنیادی تغییر یافته به جای تمایز مجدد سلول‌های تخصصی رخ می‌دهد که باعث ظاهر آناپلاستیک آنها می‌گردد. سلول‌های آناپلاستیک، اغلب ویژگی‌های ریخت‌شناسی زیر را نشان می‌دهند:

- پلئومورفیسم سلول و هسته: سلول‌های توموری و هسته آنها تفاوت زیادی در اندازه و شکل نشان می‌دهند (شکل ۴-۶). به علاوه، هسته آنها هیپرکروماتیسم شدید (رنگ تیره) یا به صورت غیرمعمول، هستک‌های متعدد یا منفرد برجسته دارند. بزرگ‌شدن هسته‌ها منجر به افزایش نسبت هسته به سیتوپلاسم می‌شود که در این حالت نسبت آنها ۱:۱ می‌شود به جای حالت طبیعی که ۱:۴ یا ۱:۶ می‌باشد. هستک‌ها ممکن است اندازه‌های بسیار بزرگ داشته باشند که گاهی اوقات به اندازهٔ لنفوسیت‌های طبیعی می‌شود.
- سلول‌های غول‌آسای توموری ممکن است تشکیل شوند. آنها بسیار بزرگتر از سلول‌های مجاور هستند و ممکن است دارای یک هستهٔ بسیار بزرگ یا چندین هسته باشند (شکل ۴-۶).
- میتوزهای آتیپیک ممکن است بی‌شمار باشند. دوک‌های متعدد ممکن است اشکال میتوزی سه‌قطبی یا چهار قطبی ایجاد کنند (شکل ۵-۶).
- فقدان قطبیت، چنین سلول‌هایی به صورت صفحاتی با از دست رفتن جهت‌گیری طبیعی رشد می‌کنند و با از دست رفتن کامل ساختارهای قابل تشخیص مانند ساختار غددی یا سنگفرشی مطبق همراه هستند.

سلول‌های توموری به خوبی تمایز یافته، احتمالاً قابلیت‌های عملکردی همتایان طبیعی‌شان را بهتر حفظ می‌کنند، در حالی که سلول‌های توموری آناپلاستیک با احتمال بسیار کمتری دارای فعالیت‌های عملکردی اختصاصی می‌باشند. برای مثال، نئوپلاسم‌های خوش‌خیم و



شکل ۴-۶. تومور بدخیم پلئومورفیک (رابدومیوسارکوم). به تنوع بسیار شدید در اندازه‌های هسته‌ها و سلول‌ها، هسته‌های هیپرکروماتیک و وجود سلول‌های غول‌آسای تومور توجه کنید.



شکل ۵-۶. نمای همراه با جزئیات با بزرگ‌نمایی بالا از سلول‌های توموری آناپلاستیک نشان‌دهندهٔ تفاوت‌های سلولی و هسته‌ای از نظر اندازه و شکل می‌باشد. سلول مشخصی که در مرکز تصویر دیده می‌شود، دارای یک دوک سه قطبی غیرطبیعی می‌باشد.

حتی کانسرهای غدد اندوکرین خوب تمایز یافته، اغلب هورمون‌های مربوط به بافت منشأ خود را آزاد می‌کنند. به طور مشابهی کارسینوم‌های سلول سنگفرشی به خوبی تمایزیافته، کراتین تولید می‌کنند (شکل ۳-۶)، درست همان طور که کارسینوم‌های هپاتوسلولار خوب تمایز یافته، صفرا ترشح می‌کنند. در برخی موارد، عملکردهای غیرقابل پیش‌بینی پدیدار می‌شود. بعضی سرطان‌ها ممکن است پروتئین‌های جنینی بیان کنند که توسط سلول‌های نظیر خود در بالغین تولید نمی‌شوند. تومورهای با منشأ غیراندوکرین ممکن است هورمون‌های اکتوپیک (نابجا) تولید کنند. برای مثال، برخی کارسینوم‌های ریه ممکن است هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک (ACTH)، هورمون شبه پاراتیروئید، انسولین، گلوکاگون و سایر هورمون‌ها را تولید کنند. بعداً در مورد این پدیده که اصطلاحاً پدیدهٔ «پارانئوپلاستیک» نامیده می‌شود، بیشتر صحبت می‌شود.

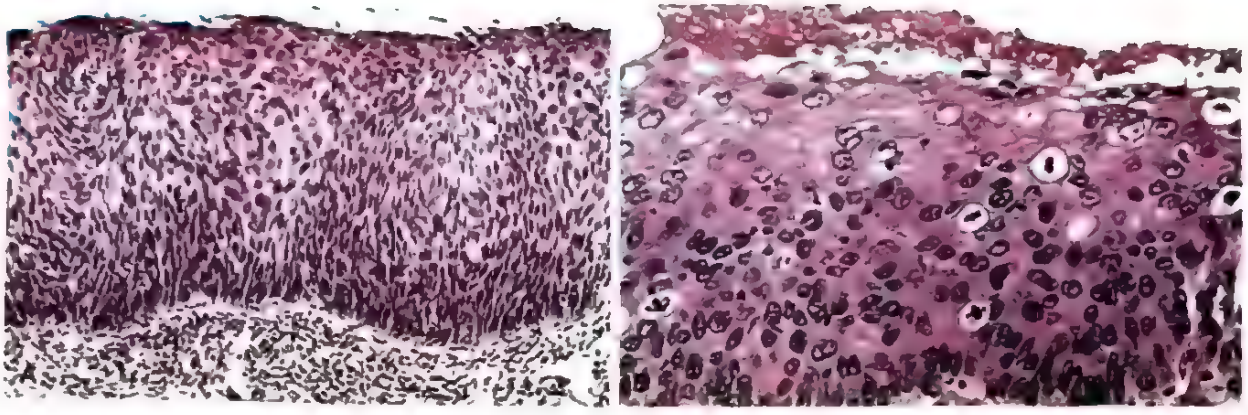
مبحث دیگر در ارتباط با بحث تمایز و آناپلازی، واژهٔ دیسپلازی است که به معنای تکثیر بدون نظم و ترتیب می‌باشد. اپی‌تلیوم دیسپلاستیک توسط از دست رفتن یک شکلی سلول‌ها و آرایش ساختاری در هم ریختهٔ آنها شناسایی می‌شود. سلول‌های دیس‌پلاستیک، پلئومورفیسم از خود نشان داده و اغلب دارای هسته‌های به طور غیرطبیعی بزرگ و پررنگ (هیپرکروماتیک) می‌باشند. اشکال میتوزی نسبت به حالت معمولی، فراوانی بیشتری دارند و اغلب در مکان‌های غیرطبیعی در سطح اپی‌تلیوم دیده می‌شوند. علاوه بر این، بی‌نظمی ساختاری قابل توجهی وجود دارد. برای نمونه، ممکن است بلوغ طبیعی و پیشرونده سلول‌های بلند در لایه قاعده‌ای به سمت سلول‌های سنگفرشی پهن در لایه‌های سطحی صورت نگیرد و در عوض، مجموعهٔ درهم و برهم سلول‌های تیره شبیه به سلول‌های بازال (قاعده‌ای) مشاهده گردد. وقتی که تغییرات دیس‌پلاستیک شدید بوده و کل ضخامت اپی‌تلیوم را در بر بگیرد، ضایعه اصطلاحاً کارسینوم درجا[1] نامیده می‌شود که همان مرحلهٔ پیش تهاجمی[2] کانسر است (شکل ۶-۶).

شایان ذکر است که اصطلاح دیس‌پلازی مترادف کانسر نیست. دیس‌پلازی‌های خفیف تا متوسط گاهی کاملاً پسرفت می‌کنند، به ویژه اگر علل محرک برداشته شوند. با این وجود، دیسپلازی غالباً در مجاورت نئوپلاسم‌های کاملاً بدخیم (مثل افراد سیگاری مبتلا به سرطان ریه) دیده می‌شود، و به عنوان یک قاعدهٔ کلی وجود دیسپلازی، افزایش خطر ابتلای یک بافت به یک سرطان مهاجم را مشخص می‌کند.

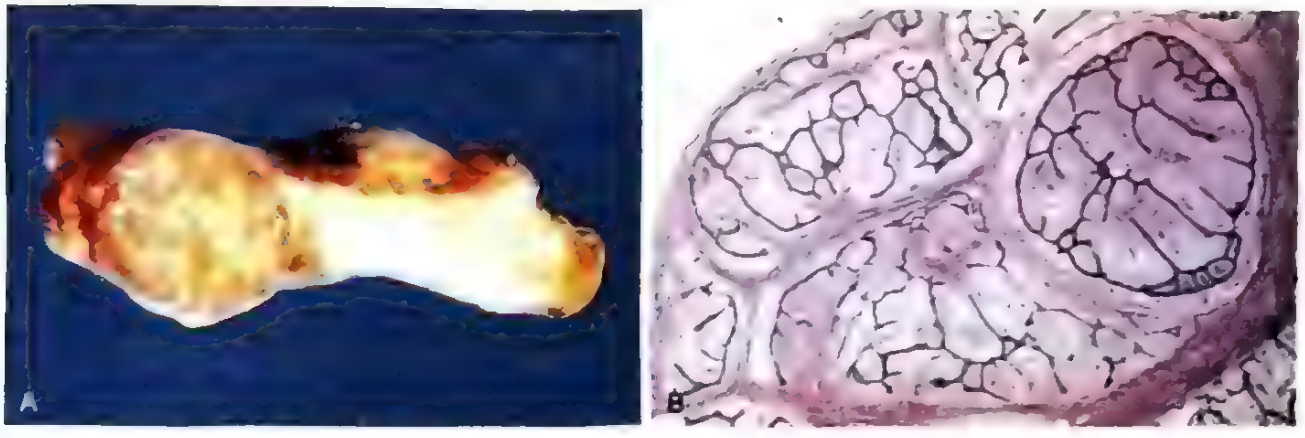
تهاجم موضعی

رشد سرطان‌ها توأم با نفوذ پیشرونده، تهاجم و تخریب بافت‌های اطراف است، در حالی که اکثر تومورهای خوش‌خیم به صورت توده‌های گسترش یابندهٔ چسبنده رشد می‌کنند و به صورت موضعی در مناطق اصلی‌شان باقی می‌مانند. از آنجایی که تومورهای خوش‌خیم به آرامی رشد می‌کنند و گسترش می‌یابند، معمولاً یک نواری از بافت فیبروز فشرده ایجاد می‌کنند که کپسول نام دارد (شکل ۷-۶). این

1- Carcinoma insitu
2- Preinvasive



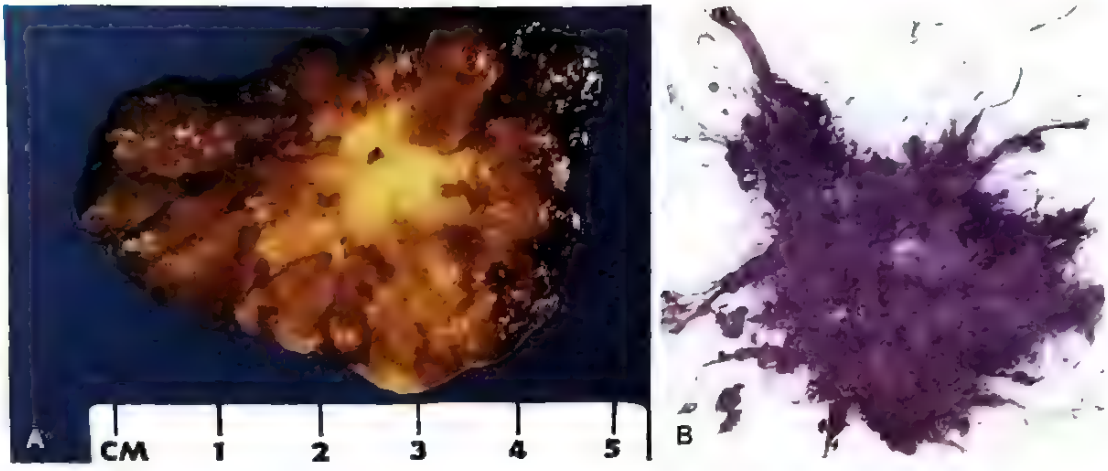
شکل ۶-۶. کارسینوم درجا. (A) نمای با بزرگ‌نمایی کم نشان می‌دهد که کل ضخامت اپی‌تلیوم با سلول‌های دیس‌پلاستیک آتیپیک اشغال شده است. هیچ نوع تمایز منظمی در سلول‌های سنگفرشی دیده نمی‌شود. غشاء پایه سالم است و در استرومای زیر اپی‌تلیوم هیچ توموری وجود ندارد. (B) نمای با بزرگ‌نمایی زیاد از یک ناحیهٔ دیگر، اختلال در تمایز طبیعی، پلئومورفیسم قابل توجه هسته‌ای و سلولی و اشکال میتوزی متعددی راکه به طرف سطح گسترش یافته‌اند، نشان می‌دهد. در این برش، غشاء پایه سالم *(پایین)* مشاهده نمی‌شود.



شکل ۶-۷. فیبروآدنوم پستان. (A) تومور کپسول‌دار به رنگ برنزه که با یک حاشیهٔ مشخص از بافت سفیدتر پستان جدا شده است. (B) نمای میکروسکوپی ردیف‌های اپی‌تلیوم تیره‌رنگ راکه توسط استرومای شل همبندی فشرده شده و به وسیلهٔ الیاف کلاژن احاطه شده است نشان می‌دهد.

کپسول عمدتاً متشکل از ماتریکس خارج سلولی است که توسط سلول‌های استرومایی، مانند فیبروبلاست‌ها رسوب یافته است که این فیبروبلاست‌ها توسط آسیب مکانیکی بافت طبیعی ناشی از فشردگی تومور گسترش یابنده، فعال می‌شوند. کپسول‌دارشدن یک محدودهٔ بافتی ایجاد می‌کند که تومور را مجزا و قابل حرکت (ثابت نشده) می‌سازد که به راحتی توسط جراحی قابل برداشت است. هر چند که باید تأکید کرد که همهٔ نئوپلاسم‌های خوش‌خیم کپسول ندارند. برای مثال، لیومیوم رحم توسط منطقه‌ای از میومتر طبیعی فشرده و تضعیف شده، از عضله صاف اطراف آن، به شکل متمایزی مجزا می‌شود، ولی کپسولی وجود ندارد. تومورهای خوش‌خیم معدودی وجود دارند که نه کپسول دارند و نه حدود آنها به شکل متمایزی مشخص شده است. فقدان حدود مشخص به خصوص در مورد نئوپلاسم‌های عروقی خوش‌خیم مانند همانژیوم‌ها دیده می‌شود که برداشت آنها را دشوار می‌سازد. این استثنائات فقط برای تأکید بر این موضوع خاطر نشان می‌شود که هر چند کپسول‌سازی در تومورهای خوش‌خیم یک قانون کلی است، ولی فقدان کپسول نیز دلالت بر بدخیمی تومور ندارد.

علاوه بر ایجاد متاستاز، تهاجم ویژگی دوم است که به طور قابل اعتمادی سرطان‌ها را از تومورهای خوش‌خیم متمایز می‌سازد (شکل ۸-۶). سرطان‌ها کپسول واضح ندارند. هر چند مواردی وجود دارد که در آن یک تومور بدخیم با رشد



شکل ۸-۶. کارسینوم مجرایی مهاجم در پستان. (A) برش نشان‌دهنده ضایعه با قوام سفت بوده که توکشیدگی داشته و به بافت پستان مجاور ارتشاح یافته است. (B) تهاجم استروما و چربی پستان را با آشیانه‌ها و طناب‌هایی از سلول‌های توموری نمایش می‌دهد. به نبودن یک کپسول مشخص توجه کنید.

آهسته مانند کانسر فولیکولی تیروئید به نظر می‌رسد که توسط یک کپسول احاطه شده باشد، ولی بررسی میکروسکوپی دقیق، معمولاً زبانه‌های ریزی را نشان می‌دهد که به حاشیهٔ تومور نفوذ کرده و در ساختمان‌های مجاور ارتشاح پیدا می‌کنند. به دلیل این نوع رشد ارتشاحی، در حین تلاش برای برداشت تومور به روش جراحی، برداشتن منطقه وسیعی از بافت طبیعی اطراف آن ضروری است. پاتولوژیست‌ها، حاشیه‌های تومورهای برداشت شده را به دقت بررسی می‌کنند تا مطمئن شوند که این ناحیه فاقد سلول‌های سرطانی است (حاشیه جراحی تمیز)[1].

متاستاز

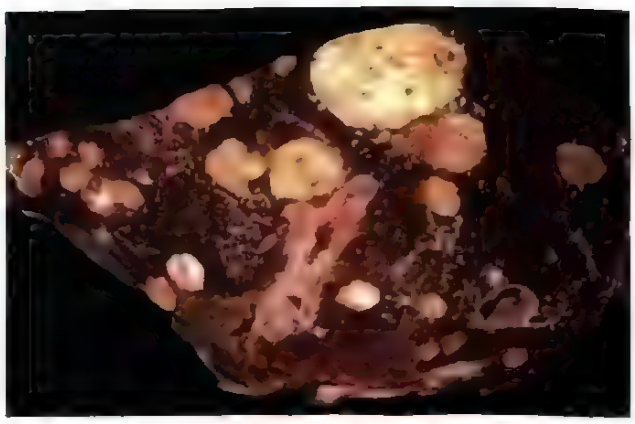
متاستاز به صورت انتشار تومور در مناطقی بدون پیوستگی فیزیکی با تومور اولیه تعریف می‌گردد و یکی از شاه‌علامت‌های تومورهای بدخیم است. تهاجم سرطان‌ها به آنها اجازهٔ نفوذ به درون عروق خونی، عروق لنفاوی و حفرات بدن را می‌دهد که فرصتی برای انتشار فراهم می‌آورد (شکل ۹-۶). در مجموع، در حدود ۳۰ درصد بیماران مبتلا به تومورهای توپر که جدیداً تشخیص داده می‌شوند (صرف نظر از کانسرهای پوستی به غیر از ملانوم‌ها) با متاستازهای بارز بالینی تظاهر می‌کنند. ۲۰ درصد دیگر بیماران در زمان تشخیص دارای متاستازهای نهفته (پنهان) هستند.

به طور کلی، هر قدر نئوپلاسم اولیه، آناپلاستیک‌تر و بزرگ‌تر باشد، احتمال گسترش متاستازی آن بیشتر است، هر چند مانند اکثر قوانین موارد استثناء هم وجود دارد. در کانسرهای فوق‌العاده کوچک هم دیده شده است که متاستاز داده‌اند و برعکس پاره‌ای از ضایعات بزرگ و با ظاهر منحوس، ممکن است متاستاز پیدا نکنند. در حالی که تمام تومورهای بدخیم می‌توانند متاستاز دهند، برخی از آنها بندرت چنین رفتاری از خود نشان می‌دهند. برای مثال، کارسینوم‌های سلول بازال پوست و اکثر تومورهای اولیهٔ دستگاه عصبی مرکزی به صورت موضعی بسیار مهاجم هستند، اما بندرت متاستاز می‌دهند. بنابراین کاملاً آشکار است که ویژگی‌های تهاجم موضعی و متاستاز از هم جدا هستند.

یک وضعیت خاص "سرطان‌های خون" یعنی لوسمی و لنفوم می‌باشند. این تومورها از سلول‌های تشکیل دهندهٔ خون مشتق می‌شوند که به طور طبیعی دارای توانایی ورود به جریان خون و مهاجرت به مناطق دوردست می‌باشند، در نتیجه، بجز در موارد نادر، لوسمی و لنفوم باید به عنوان بیماری‌های منتشر در تشخیص در نظر گرفته شوند و همیشه به عنوان بدخیم محسوب شوند.

نئوپلاسم‌های بدخیم به یکی از سه روش زیر انتشار پیدا می‌کنند: ۱) کاشته‌شدن[2] در درون حفرات بدن، ۲) گسترش لنفاوی، و ۳) گسترش از طریق خون. کاشته‌شدن کانسرها زمانی روی می‌دهد که نئوپلاسم‌ها به یک حفرهٔ طبیعی بدن تهاجم پیدا کنند. این روش انتشار، ویژگی کانسرهای تخمدان محسوب می‌شود که اغلب به طور وسیعی، سطوح صفاقی را می‌پوشانند. با این وجود به پارانشیم اندام‌های

1- Clean surgical margins 2- Seeding



شکل ۹-۶. کبدی که با سرطان متاستازی اشغال شده است.

شکمی که در زیر آن قرار دارند، تهاجم نمی‌برند. این مثال نشان می‌دهد که توانایی کاشته‌شدن مجدد و رشد در مناطقی دور از تومور اولیه که در این جا دیده می‌شود، ظاهراً از توانایی تهاجم تومور اولیه قابل تفکیک است. نئوپلاسم‌های دستگاه عصبی مرکزی از قبیل مدولوبلاستوم یا اپاندیموم امکان دارد به بطن‌های مغزی نفوذ کرده و توسط مایع مغزی - نخاعی حمل گردیده و در نهایت بر روی سطوح منتژ احاطه کنندهٔ مغز یا نخاع دوباره کاشته شوند.

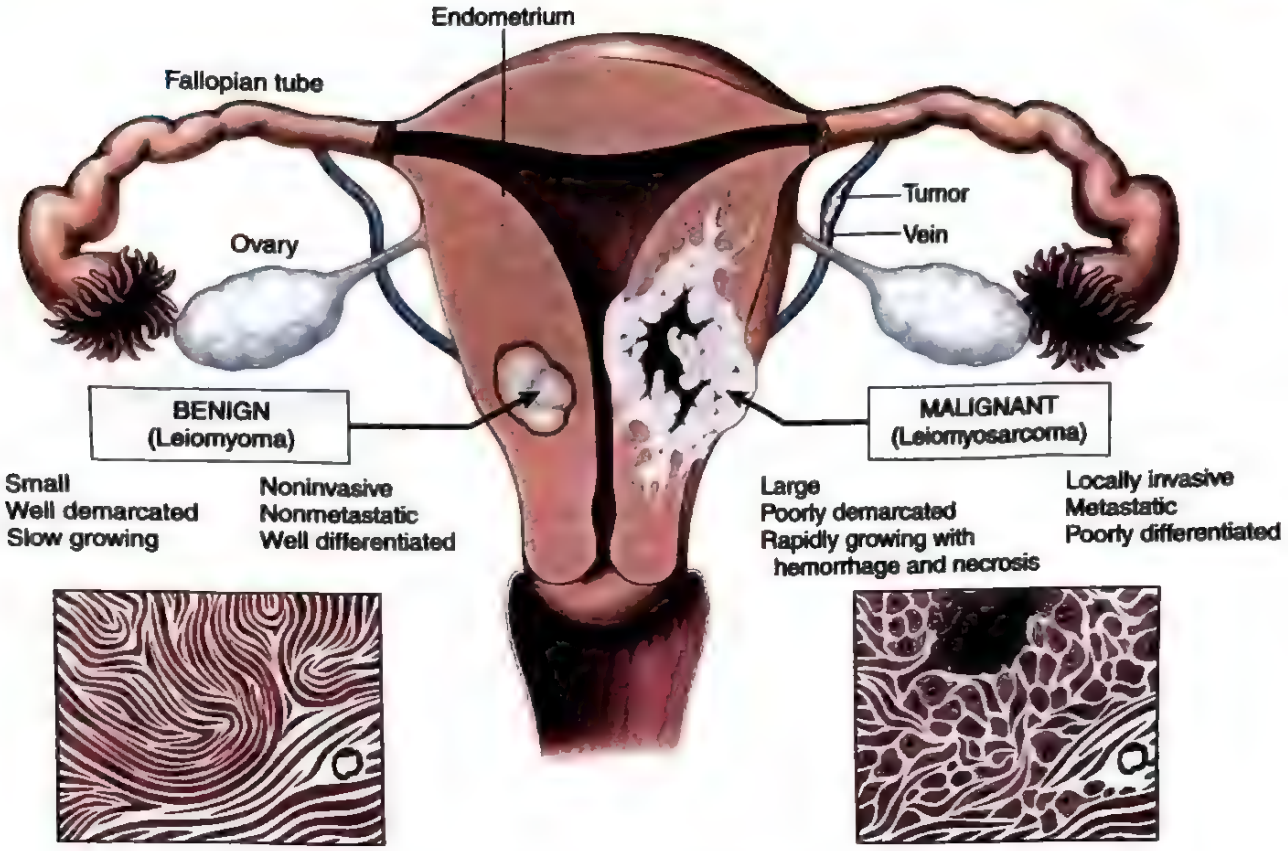
گسترش لنفاوی بیشتر وجه مشخصه کارسینوم‌ها بوده، در حالی که انتشار هماتوژن (خونی) توسط سارکوم‌ها ترجیح داده می‌شود. اتصالات بینابینی متعددی بین سیستم‌های عروقی و لنفاوی وجود دارند و بنابراین همهٔ اشکال بدخیمی ممکن است از طریق یکی از این سیستم‌ها یا هر دوی آنها منتشر شوند. الگوی درگیری گره‌های لنفاوی به طور عمده به محل نئوپلاسم اولیه و مسیرهای طبیعی درناژ موضعی لنفاوی بستگی دارد. کارسینوم ریه که از مجاری تنفسی منشأ می‌گیرد، در ابتدا به گره‌های لنفاوی موضعی برونش‌ها و سپس به گره‌های نایی - برونشی (تراکئوبرونشیال) و ناف ریه متاستاز پیدا می‌کند. کارسینوم پستان معمولاً از ربع فوقانی - خارجی پستان منشأ گرفته و ابتدا به گره‌های لنفاوی زیربغلی انتشار پیدا می‌کند. اما ضایعات قسمت داخلی پستان امکان دارد به سمت گره‌هایی که در امتداد شریان پستانی داخلی هستند، تخلیه شوند. در مرحله بعد، در هر دوی این موارد، ممکن است گره‌های سوپراکلاویکولار و اینفراکلاویکولار درگیر شوند. در بعضی موارد، دیده می‌شود که سلول‌های سرطانی، مجاری لنفاوی را که در درون گره‌هایی با مجاورت نزدیک به تومور واقع هستند، رد کرده و در گره‌های لنفاوی بعدی به دام می‌افتند، و به اصطلاح متاستاز جهشی[1] ایجاد می‌کنند. ممکن است سلول‌ها، تمامی گره‌های لنفاوی را رد کنند، طوری که نهایتاً از طریق مجرای توراسیک به دستگاه عروقی راه یابند.

گره لنفاوی نگهبان[2] اولین گره لنفاوی ناحیه‌ای است که جریان لنف از یک تومور اولیه به آن می‌رسد و می‌توان با تزریق رنگ یا نشانگرهای رادیواکتیو نزدیک تومور اولیه، آن را مشخص کرد. بیوپسی از گرهٔ لنفاوی نگهبان جهت تعیین وسعت انتشار تومور و تعیین برنامه درمان، استفاده می‌شود. باید متذکر شد که هر چند بزرگی گره‌های لنفاوی در نزدیکی یک نئوپلاسم اولیه، باید ظن قوی به گسترش متاستازی را برانگیزد، این حالت همیشه دلیل بر درگیری سرطانی نیست. سلول‌های نکروتیک نئوپلاسم و آنتی‌ژن‌های توموری غالباً در گره‌های لنفاوی پاسخ‌های ایمونولوژیک را ایجاد می‌کنند، که باعث هیپرپلازی واکنشی (لنفادنیت) می‌گردد. بنابراین تأیید هیستوپاتولوژیک وجود تومور در یک گره لنفی بزرگ شده با انجام بیوپسی ضروری است.

گسترش خونی سرطان‌ها با احتمال بیشتری از طریق نفوذ به وریدهای نازک به جای شریان‌های ضخیم رخ می‌دهد. بعد از تهاجم به ورید، سلول‌های توموری موجود در خون، جریان وریدی را که محل نئوپلاسم را تخلیه می‌کند، دنبال کرده و اغلب سلول‌های توموری در اولین بستر مویرگی که به آن می‌رسند، متوقف می‌شوند. از آن جا که تخلیه از ورید پورت به سمت کبد جریان پیدا می‌کند و خون ورید اجوف به سمت ریه‌ها سرازیر می‌شود، کبد و ریه‌ها شایع‌ترین محل‌های ثانویه درگیری در انتشار هماتوژن می‌باشند. بدخیمی‌هایی که از اعضاء در نزدیکی ستون مهره‌ها منشأ می‌گیرند مثل تیروئید و پروستات، اغلب از طریق شبکهٔ کنار مهره‌ای ایجاد آمبولی می‌کنند. که این مسأله تمایل این تومورها به گسترش به ستون مهره‌ها را توضیح می‌دهد. سایر کارسینوم‌ها به خصوص کارسینوم سلول کلیوی و کارسینوم هپاتوسلولار تمایل به گسترش درون وریدها به شکل مار دارند و گاهی اوقات تا ورید اجوف تحتانی گسترش یافته و حتی به سمت راست قلب می‌رسند. مسأله قابل توجه این است که ممکن است این رشد داخل وریدی، با انتشار گسترده تومور همراه نباشد.

علاوه بر گسترش تدریجی سرطان‌ها به مسیر درناژ لنفاوی یا بستر مویرگی، سایر سرطان‌ها معمولاً به ارگان‌های غیرمجاور

1- Skip metastasis
2- Sentinel lymph node



شکل ۱۰-۶. مقایسه بین یک تومور خوش‌خیم میومتر (لیومیوم) و یک تومور بدخیم با منشأ مشابه (لیومیوسارکوم)

گسترش پیدا می‌کنند. برای مثال کارسینوم پروستات ترجیحاً به استخوان انتشار پیدا می‌کند، کارسینوم برونکوژنیک تمایل به گرفتارکردن غدد آدرنال و مغز را دارد، نوروبلاستوم‌ها به کبد و استخوان‌ها گسترش می‌یابند و ملانوم عنبیه به کبد انتشار می‌یابد. برعکس، بافت‌های دیگری مثل عضلات اسکلتی هر چند غنی از مویرگ هستند، مکان نادری برای متاستازهای تومور می‌باشند. اساس مولکولی لانه‌گزینی تومورها در بافت‌های اختصاصی در بخش بعدی این کتاب شرح داده می‌شود.

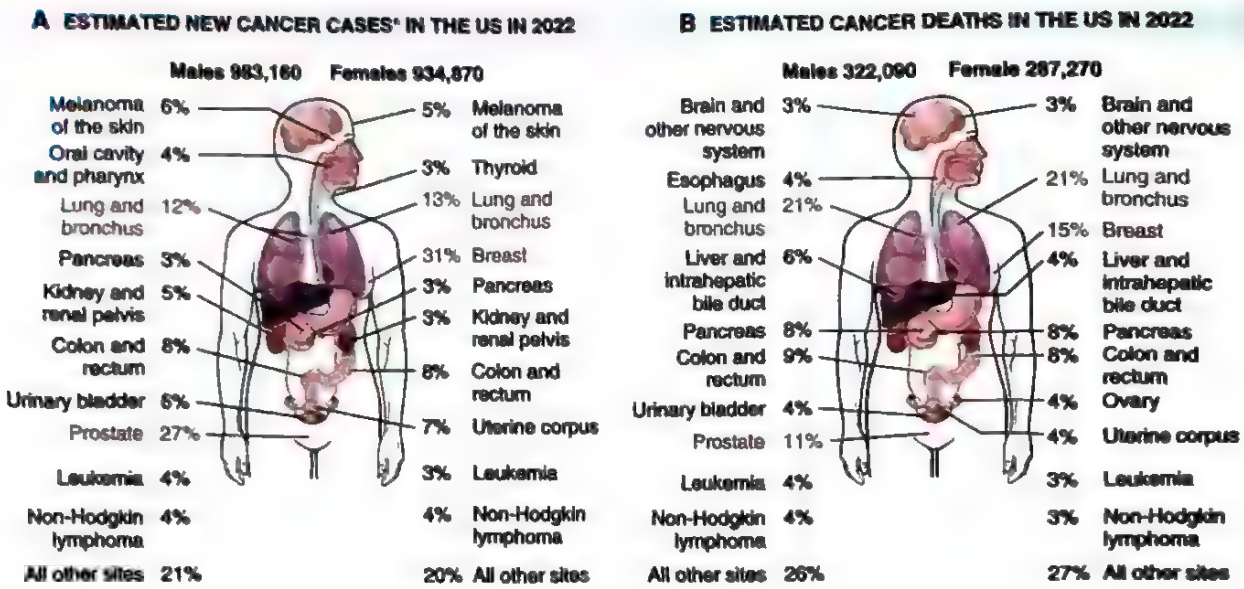
بنابراین، خصوصیات مختلف تومورها (شکل ۱۰-۶) معمولاً افتراق نئوپلاسم‌های خوش‌خیم از بدخیم را ممکن می‌سازد.

اپیدمیولوژی

دانش اصلی دربارهٔ علل سرطان‌ها با شناخت ارتباط بین اثرات محیطی، وراثتی و فرهنگی یا نئوپلاسم‌های خاص به دست آمده است. این واقعیت اثبات شده که مصرف سیگار با سرطان ریه ارتباط علیتی دارد، در ابتدا از مطالعات اپیدمیولوژیک به دست آمده است. مقایسه میزان بروز سرطان کولون و الگوهای غذایی در جهان غرب و آفریقا ما را به این شناخت راهنمایی کرد که میزان چربی و فیبر رژیم غذایی ممکن است عوامل مهمی در ایجاد این سرطان باشند. هم چنین بیماری‌های خاصی که به همراه افزایش خطر ایجاد سرطان می‌باشند، کلیدی برای درک پاتوژنز سرطان فراهم می‌کنند. در مبحثی که پیش رو داریم، ما در ابتدا به طور خلاصه بروز کلی سرطان را شرح می‌دهیم تا به شناختی در مورد ابعاد این موضوع برسیم و سپس به مرور بعضی عوامل مربوط به بیمار و محیط که استعداد ابتلا به سرطان را تحت تأثیر قرار می‌دهند، می‌پردازیم.

بروز سرطان

در سال ۲۰۱۸، تخمین زده شده که حدود ۱۷ میلیون سرطان در سراسر دنیا وجود داشته است که منجر به ۹/۶ میلیون مرگ شده است (حدود ۲۶۳۰۰ مرگ در روز). به علاوه، به دلیل افزایش جمعیت تا سال ۲۰۳۵، تخمین زده است که تعداد موارد سرطان و مرگ ناشی از آن در سراسر دنیا به ترتیب به ۲۴ میلیون و



شکل ۱۱-۶. میزان تقریبی بروز (A) و مرگ و میر سرطان (B) براساس محل و جنس در ایالات متحده. سرطان‌های سلول بازال و سلول سنگفرشی پوست و کارسینوم‌های درجا، به استثنای کارسینوم درجای مثانه از این محاسبه، حذف شده‌اند. شایع‌ترین تومورها با متن قرمز مشخص شده‌اند.

۱۴/۶ میلیون افزایش خواهد یافت، چشم‌انداز دیگر بر میزان شیوع شکل خاصی از سرطان می‌تواند از اطلاعات میزان بروز ملی و مرگ و میر به دست آید. در ایالات متحده، تخمین زده شده است که در سال ۲۰۲۲، ۱/۹ میلیون موارد جدید سرطان و ۶۰۹۰۰۰ مرگ ناشی از سرطان وجود خواهد داشت. اطلاعات جدید دربارهٔ میزان بروز برای شایع‌ترین انواع سرطان در ایالات متحده و همچنین اصلی‌ترین انواع کشندهٔ سرطان شناخته شده در شکل ۱۱-۶ نشان داده شده‌اند.

در طی چند دهه گذشته میزان مرگ و میر بسیاری از اشکال سرطان تغییر کرده است. از سال ۱۹۹۵، میزان مرگ ناشی از سرطان به میزان ۲۰٪ در مردان و ۱۰٪ در زنان کاهش یافته است. در میان مردان، ۸۰٪ کاهش، مربوط به کاهش میزان مرگ سرطان‌های ریه، پروستات و کولون است؛ در میان زنان، حدود ۶۰٪ این کاهش ناشی از کاهش میزان مرگ بر اثر سرطان‌های پستان و کولورکتال است. کاهش مصرف محصولات تنباکو عامل این کاهش مرگ و میر ناشی از سرطان ریه است، در حالی که بهبود شناسایی و درمان، عامل کاهش میزان مرگ و میر در سرطان‌های کولورکتال، پستان زنان و پروستات می‌باشد.

در نیم قرن اخیر، همچنین کاهش چشمگیری در میزان مرگ ناشی از سرطان سرویکس و معده در ایالات متحده مشاهده شده است. این کاهش در سرطان سرویکس به طور مستقیم مربوط به استفادهٔ گسترده از تست گسترش پاپانیکلای (PAP) است که جهت تشخیص زودهنگام این تومور و ضایعات پیش‌ساز آن انجام می‌شود. تولید و گسترش جهانی استفاده از واکسن پاپیلوما ویروس انسانی (HPV) ممکن است تقریباً این سرطان را در سال‌های آینده ریشه‌کن سازد. علت کاهش میزان مرگ در سرطان‌های معده نامشخص است؛ ممکن است مربوط به کاهش مواجهه با کارسینوژن‌های ناشناختهٔ موجود در رژیم غذایی باشد.

عوامل محیطی

به نظر می‌رسد که مواجهه با عوامل محیطی عوامل خطر غالب برای بسیاری از سرطان‌های شایع هستند که این مسأله نشان می‌دهد که بسیاری از سرطان‌ها بالقوه قابل پیشگیری هستند. این عقیده با در نظر گرفتن اختلافات جغرافیایی در مرگ و میر اشکال خاص سرطان، مورد تأیید قرار می‌گیرد که گمان می‌رود اساساً ناشی از اختلافات در مواجهه با عوامل محیطی است. برای مثال، میزان مرگ و میر سرطان پستان چهار تا پنج برابر در ایالات متحده و اروپا نسبت به ژاپن بیشتر است. برعکس، میزان مرگ و میر برای کارسینوم معده در مردان و زنان ژاپنی در حدود ۷ برابر بیشتر از مردان و زنان در ایالات متحده است. کارسینوم سلول کبدی در میان جمعیت‌های

جدول ۲-۶. سرطان‌های شغلی

عامل یا گروهی از عوامل	سرطان‌های انسانی که برای آن شواهد معقولی در دسترس است	استفاده یا تماس معمول
آرسنیک و ترکیبات آرسنیکی	کارسینوم ریه، کارسینوم پوست	محصول گداختن فلزات، جزئی از آلیاژها، وسایل الکتریکی و نیمه هادی، داروها و علف‌کش‌ها، ضد قارچ‌ها و فضولات حیوانی
آزبست	کارسینوم ریه، مزوتلیوم	قبلاً کاربردهای بسیاری داشت که به دلیل مقاومت در برابر آتش، گرما و اصطکاک بود. هنوز هم در ساختمان‌ها و منسوجات مقاوم به آتش، مواد اصطکاکی (مانند لنت ترمز)، کاغذهای پوشانندهٔ لایهٔ زیرین و سقف اتاق‌ها و کاشی کف اتاق یافت می‌شود.
بنزن	لوسمی میلوئید حاد	جزء اصلی روغن سبک، هنوز کاربردهای زیادی در چاپ و لیتوگرافی، لاستیک، نقاشی، خشک‌شویی، چسب‌ها، پوشش‌ها و پاک‌کننده‌ها دارد. قبلاً به عنوان حلال و ضد عفونی‌کننده‌های گازی مصرف می‌شد.
کادمیوم و ترکیبات کادمیومی	کارسینوم پروستات	کاربردها شامل رنگدانه‌های زرد و شب تماها می‌باشد. در لحیم‌ها یافت می‌شود. در باتری‌ها و به عنوان آلیاژ و هم چنین در روکش‌ها و پوشش‌های فلزی استفاده می‌شود.
ترکیبات کروم	کارسینوم ریه	جزیی از آلیاژهای فلزی، رنگ‌ها، رنگدانه‌ها و مواد نگه‌دارنده
ترکیبات نیکل	کارسینوم ریه و دهانی حلقی	روکش نیکل، جزئی از آلیاژهای آهنی، سرامیک‌ها، و باتری‌ها، محصول فرعی در جوشکاری قوسی فولاد ضد زنگ
رادون و فرآورده‌های ناشی از تجزیهٔ آن	کارسینوم ریه	ماده حاصل از تجزیهٔ مواد معدنی حاوی اورانیوم. در معادن سنگ و معادن زیرزمینی خطری جدی محسوب می‌شود.
کلریدوینیل	آنژیوسارکوم کبد	سردکننده، مونومر در پلی‌مرهای وینیلی، چسب پلاستیک، قبلاً برای قوه محرکه آئروسل در مخازن تحت فشار استفاده می‌شد.

زیادی در آفریقا، کشنده‌ترین سرطان محسوب می‌شود. تقریباً تمام شواهد نشان‌دهندهٔ آن است که این اختلافات جغرافیایی منشأ محیطی دارند. برای مثال Nisei (نسل دوم ژاپنی‌های ساکن در ایالات متحده) برای اشکال خاصی از سرطان، میزان مرگ و میری بینابین بومیان ژاپنی و آمریکایی‌هایی دارند که برای چندین نسل در ایالات متحده زندگی کرده‌اند. با گذشت هر نسل، این دو میزان مرگ و میر به یکدیگر نزدیک‌تر می‌شوند.

از نظر کارسینوژن‌های محیطی هیچ کمبودی وجود ندارد. اینها در محیط پیرامون ما، در محیط کار، در غذا، و در عادات شخصی کمین کرده‌اند. بعضی از آنها (مانند نور خورشید) می‌توانند همه‌گیر باشند، در حالی که بعضی از آنها می‌توانند به مناطق شهری محدود باشند (مانند آزبست)، یا می‌توانند محدود به یک شغل خاص باشند (جدول ۲-۶). مهم‌ترین عوامل محیطی مربوط به سرطان عبارتند از:

- **رژیم غذایی:** انواع خاص رژیم غذایی به عنوان عوامل مستعد کننده سرطان نشان داده شده‌اند. به طور گسترده‌تری، چاقی که امروزه در ایالات متحده و سایر نقاط جهان اپیدمیک شده است، مرتبط با افزایش خطر متوسطی برای ایجاد بسیاری از سرطان‌های مختلف می‌باشد.
- **سیگار کشیدن:** استعمال دخانیات خصوصاً سیگار کشیدن با سرطان دهان، حلق، حنجره، مری، پانکراس، مثانه و به ویژه ریه نقش دارد، به طوری که ۹۰٪ مرگ‌های ناشی از سرطان ریه مربوط به دود سیگار است.
- **مصرف الکل.** سوءمصرف الکل یک فاکتور خطر مستقل برای سرطان‌های دهانی حلقی، حنجره، مری، پستان و کبد (به دلیل سیروز الکلی) می‌باشد. به علاوه، الکل و دود

سیگار (توتون) در همراهی با یکدیگر، خطر ایجاد سرطان‌های راه‌های هوایی فوقانی و دستگاه گوارش فوقانی را افزایش می‌دهند.

- سابقه تولیدمثلی. شواهد قوی وجود دارد مبنی بر اینکه مواجهه طولانی مدت با تحریک استروژنی، به ویژه اگر در تقابل با پروژسترون نباشد، خطر ابتلای سرطان‌های اندومتر و پستان را افزایش می‌دهد که هر دو بافت فوق، پاسخ دهنده به استروژن می‌باشند.
- عوامل عفونی: تخمین زده شده که عوامل عفونی تقریباً موجب ۱۵٪ سرطان‌ها در سراسر دنیا می‌شوند.

سن و سرطان

در کل، شیوع سرطان با افزایش سن، افزایش پیدا می‌کند. بیشترین مرگ و میر ناشی از سرطان در سنین بین ۵۵ تا ۷۵ سالگی روی می‌دهد، این میزان به همراه کاهش پایه جمعیتی بعد از ۷۵ سال، کاهش پیدا می‌کند. افزایش بروز سرطان با بالارفتن سن را ممکن است با تجمع جهش‌های سوماتیک که عامل محرک نئوپلاسم‌های بدخیم است، شرح داد (بعداً توضیح داده می‌شود). همچنین کاهش در کفایت سیستم ایمنی که به همراه بالارفتن سن روی می‌دهد، امکان دارد در این مساله دخالت داشته باشد.

اگرچه سرطان ترجیحاً افراد مسن‌تر را مبتلا می‌کند، ولی سرطان کمی بیشتر از ۱۰ درصد کل مرگ‌ها را در بین کودکان کمتر از ۱۵ سال نیز باعث می‌شود (فصل ۵). سرطان‌های کشنده اصلی در کودکان شامل تومورهای دستگاه عصبی مرکزی، لوسمی، لنفوم‌ها، سارکوم‌های بافت نرم و سارکوم‌های استخوانی می‌باشند. همان طور که بعداً بحث می‌شود، مطالعهٔ چندین تومور کودکی مثل رتینوبلاستوم، دربارهٔ پاتوژنز تغییر شکل بدخیمی چشم‌اندازهای جدیدی به ما ارائه کرده است.

اختلالات اکتسابی مستعد کنندهٔ سرطان

شرایط اکتسابی که باعث افزایش استعداد ابتلا به سرطان می‌شوند شامل اختلالات مرتبط با التهاب مزمن، وضعیت‌های نقص ایمنی و ضایعات پیش‌ساز هستند.

بسیاری از شرایط التهابی مزمن یک «خاک» حاصلخیزی را برای ایجاد تومورهای بدخیم فراهم می‌کنند (جدول ۳-۶). تومورهای با منشأ التهاب مزمن عمدتاً کارسینوم هستند، اما همچنین شامل مزوتلیوما و چندین نوع لنفوم نیز می‌باشند. برعکس، وضعیت‌های نقص ایمنی اساساً مستعد کنندهٔ سرطان‌های با منشأ ویروسی می‌باشند، از جمله انواع خاصی از لنفوم و کارسینوم و برخی ضایعات تکثیری شبه سارکوم.

ضایعات پیش‌ساز: اختلالات تمایز اپی‌تلیالی‌اند که توأم با افزایش خطر ایجاد کارسینوم می‌باشند. آنها به دنبال التهاب مزمن یا اختلالات هورمونی (در بافت‌های حساس به هورمون‌های اندوکرین) ایجاد می‌شوند یا ممکن است به طور خودبخودی رخ دهند. آنالیزهای مولکولی نشان داده است که بسیاری از ضایعات پیش‌ساز، بعضی از اختلالات ژنتیک را که در سرطان‌های مرتبط‌شان یافت می‌شود، دارا هستند (بعداً بحث می‌شوند). اما پیشرفت آنها به سمت سرطان اجتناب‌ناپذیر نیست. این ضایعات پیش‌ساز برای تشخیص مهم هستند؛ زیرا برداشت یا پسرفت آنها ممکن است از پیشرفت یک سرطان جلوگیری کند.

ضایعات پیش‌ساز متفاوت بسیاری شناخته شده‌اند که شایع‌ترین آنها در زیر اشاره می‌شود:

- متاپلازی سنگفرشی و دیس‌پلازی مخاط برونشیال، که در سیگاری‌ها دیده می‌شود - یک فاکتور خطر برای سرطان ریه است (فصل ۱۱).
- دیس‌پلازی و هایپرپلازی اندومتر، در زنانی که تحت تحریک دائمی با استروژن، بدون تقابل پروژسترون هستند دیده می‌شود – یک فاکتور خطر برای کارسینوم اندومتر است (فصل ۱۷).
- لکوپلاکی حفرهٔ دهان، فرج (وولو) و آلت مرد که ممکن است به سمت کارسینوم سلول سنگفرشی پیش رود (فصول ۱۳، ۱۶ و ۱۷).
- آدنوم ویلوس در کولون مرتبط با خطر بالای تغییر شکل به کارسینوم کولورکتال است (فصل ۱۳).

ممکن است در این وضعیت سؤال شود: "در یک نئوپلاسم خوش‌خیم، خطر تغییرات بدخیم چیست؟" یا سؤال طور دیگری مطرح شود که " آیا تومورهای خوش‌خیم پیش سرطانی هستند؟" در کل پاسخ به این سؤالات نه می‌باشد، ولی به ناگزیر استثنائاتی نیز وجود دارد، و شاید بهتر باشد که گفته شود که هر نوع تومور خوش‌خیم با میزان خاصی از خطر، که از هیچ تا بسیار متغیر است، همراه می‌باشد. برای مثال، آدنوم‌های کولون می‌توانند در ۵۰ درصد موارد دچار تغییر شکل بدخیم شوند، برعکس، در لیومیوم‌های رحم، تغییرات بدخیم فوق‌العاده نادر می‌باشد.

جدول ۳-۶. بیماری‌های التهابی مزمن و سرطان

وضعیت پاتولوژیک	نئوپلاسم‌های مربوطه	عامل اتیولوژیک
آزبستوز، سیلیکوز	مزوتلیوما، کارسینوم ریوی	رشته‌های آزبست، ذرات سیلیکا
بیماری التهابی روده	کارسینوم کولورکتال	
لیکن اسکلروز	کارسینوم سلول سنگفرشی فرج	
پانکراتیت	کارسینوم پانکراس	مصرف مزمن الکل، جهش‌های رده زایا (مثلاً در ژن تریپسینوژن)
کوله‌سیستیت مزمن	کارسینوم کیسه صفرا	اسیدهای صفراوی، باکتری‌ها، سنگ صفراوی
ازوفاژیت رفلاکسی، مری بارت	آدنوکارسینوم مری	اسید معده
سندرم شوگرن، تیروئیدیت هاشیموتو	لنفوم ناحیه حاشیه‌ای خارج غده‌ای	
اپیستورکیس، کلانژیت	کلانژیوکارسینوم، کارسینوم کولون	کرم‌های پهن کبدی *(opisthorchis viverrini)*
گاستریت/ زخم‌ها	آدنوکارسینوم معدی، لنفوم ناحیه حاشیه‌ای خارج غده‌ای	*هلیکوباکتر پیلوری*
هپاتیت	کارسینوم هپاتوسلولار	ویروس هپاتیت B و یا C
استئومیلیت	کارسینوم در سینوس‌های درناژ کننده	عفونت باکتریایی
سیستیت مزمن	کارسینوم مثانه	شیستوزومیاز

تعاملات بین فاکتورهای محیطی و ژنتیک

سرطان‌های خاصی با الگوی وراثتی بروز می‌یابند، معمولاً به دلیل جهش‌های رده سلولی زایا که عملکرد یک ژن سرکوبگر سرطان را متأثر می‌سازد ("ژن سرکوبگر تومور" که در ادامه بحث می‌شود). آنچه که راجع به اثر وراثت بر نئوپلاسم‌های بدخیم تک‌گیر می‌توان گفت، این است که عاملی که حدود ۹۵٪ سرطان‌ها در ایالات متحده را تشکیل می‌دهد چیست؟

در حالی که شواهد حاکی از آن است که سرطان‌های تک‌گیر عمدتاً منسوب به عوامل محیطی یا شرایط مستعدکنندهٔ اکتسابی‌اند، به سختی می‌توان عوامل ارثی و ژنتیکی را حذف کرد، زیرا این عوامل اغلب در تعامل هستند. چنین تعاملاتی ممکن است پیچیده باشند، به ویژه هنگامی که ایجاد تومور توسط مشارکت کوچکی از چندین ژن متأثر می‌شود. به علاوه، عوامل ژنتیکی ممکن است خطر ایجاد سرطان‌های ناشی از عوامل محیطی را تغییر دهند. مواردی که این مطلب صدق می‌کند اغلب شامل تنوع ارثی در آنزیم‌هایی همچون اجزای سیستم سیتوکروم P-450 است که پروکارسینوژن‌ها را به کارسینوژن‌های فعال متابولیزه می‌کند. برعکس، عوامل محیطی می‌توانند خطر ایجاد سرطان را حتی در افرادی که ژن‌های سرطانی کاملاً شناخته شده را به ارث می‌برند، متأثر سازند.

ژن‌های سرطان

سرطان یک بیماری ناشی از جهش‌هایی است که عملکرد یک زیرگروه محدود از ۲۰,۰۰۰ ژن یا تعداد بیشتر ژن‌های انسانی را تغییر می‌دهند. برای سهولت، به چنین ژن‌هایی، ژن‌های سرطانی گفته می‌شود. ژن‌های سرطانی را می‌توان به عنوان ژن‌هایی تعریف کرد که به طور راجعه توسط انحرافات ژنتیکی در سرطان‌ها متأثر می‌شوند. احتمالاً بدین علت که آنها مستقیماً در رفتار بدخیمی سلول‌های سرطانی مشارکت می‌کنند. جهش‌های مسببی که باعث تولید ژن‌های سرطانی می‌شوند ممکن است با فعالیت عوامل محیطی (مانند مواد شیمیایی، اشعه یا ویروس‌ها) ایجاد شوند، یا به طور خودبخودی رخ دهند و یا در ردهٔ سلولی زایا به ارث برسند. اگر چنین جهش‌هایی کارسینوژنز را به پیش ببرند، یک پیش‌بینی کلیدی این است که هر سلول در یک تومور منفرد باید جهش‌هایی را داشته باشد که در سلول اصلی اولیه در زمان تغییر شکل حاضر بودند. این پیش‌بینی در تمام تومورهایی که به روش تعیین توالی

ژنومی مورد بررسی سیستمیک قرار گرفته‌اند، شناسایی شده است و بنابراین حمایت کننده قوی از این فرضیه است که سرطان در اساس یک بیماری ژنتیکی است.

تعداد ژن‌های سرطانی صدها عدد است و موارد جدید همچنان در حال کشف هستند. ژن‌های سرطانی به یکی از این چهار گروه عملکردی اصلی تعلق دارد:

- انکوژن‌ها ژن‌هایی هستند که در صورت بیان، یک فنوتیپ تغییریافته را در سلول‌ها از طریق پیشبرد افزایش رشد سلولی القا می‌کنند. انکوژن‌ها فرم جهش‌یافته یا بیش از معمول بیان شدهٔ ژن‌های سلول‌های طبیعی هستند که پروتو انکوژن نامیده می‌شوند. اغلب انکوژن‌ها فاکتورهای رونویسی را کد می‌کنند که فاکتورهای مشارکت کننده در مسیرهای ارسال پیام پیش از رشد هستند و یا فاکتورهای افزایش بقای سلولی را کد می‌کنند. این ژن‌ها، ژن‌های غالب در نظر گرفته می‌شوند از آن جهت که یک جهش در یک آلل منفرد برای ایجاد یک اثر انکوژنی کافی است.
- ژن‌های سرکوبگر تومور ژن‌هایی هستند که به طور طبیعی از رشد غیرقابل کنترل جلوگیری کرده و در صورت جهش یا حذف از یک سلول، به فنوتیپ تغییر یافته اجازه پیشرفت می‌دهند. در اغلب موارد، هر دو آلل طبیعی ژن‌های سرکوبگر سرطان باید آسیب ببینند یا خاموش شوند تا تغییرشکل اتفاق بیفتد. ژن‌های سرکوبگر تومور معمولاً در دو دسته کلی قرار می‌گیرند. گروهی که به عنوان ترمز مهم تکثیر سلول عمل می‌کنند و آنهایی که که مسئول درک تخریب ژنومی هستند. برخی از ژن‌های گروه دوم یک «پاسخ کنترل آسیب» پیچیده‌ای را آغاز و به دقت تنظیم می‌کنند که منجر به توقف تکثیر می‌شود، یا اگر آسیب بیش از حد توان ترمیم باشد، موجب القای آپوپتوز می‌شوند.
- ژن‌هایی که آپوپتوز را تنظیم می‌کنند اساساً با افزایش بقای سلولی، به جای تحریک تکثیر عمل می‌کنند. به طور قابل درکی، آن دسته از ژن‌های متعلق به این گروه که علیه آپوپتوز محافظت می‌کنند اغلب در سلول‌های سرطانی بیش از حد بیان می‌شوند، در حالی که آنهایی که آپوپتوز را القا می‌کنند دچار کاهش بیان می‌شوند، یا از نظر عملکرد توسط جهش‌ها غیرفعال می‌شوند.
- امروزه به این فهرست ژن‌هایی اضافه شده‌اند که تعاملات بین سلول‌های توموری و سلول‌های میزبان را تنظیم می‌کنند، زیرا این ژن‌ها نیز مکرراً در سرطان‌های خاصی جهش می‌یابند یا از نظر عملکردی دچار تغییر می‌شوند. انواع مهم آنها شامل ژن‌هایی هستند که شناسایی سلول‌های توموری را توسط سیستم ایمنی میزبان افزایش می‌دهند یا مهار می‌کنند.

در اکثر موارد، جهش‌هایی ویژه که به ژن‌های سرطانی منجر می‌شوند در طول زندگی کسب می‌شوند و به سلول‌های سرطانی محدود می‌شوند. با این وجود، گاهی اوقات جهش‌های مسبب ویژه‌ای در ردهٔ سلولی زایا به ارث می‌رسند و بنابراین در هر سلول از بدن وجود دارند و فرد را در معرض خطر بالایی برای ابتلا به سرطان قرار می‌دهند (جدول ۴-۶). در این فصل به سندرم‌های سرطان خانوادگی مهم، ژن‌ها و سرطان‌های مرتبط با آنها می‌پردازیم.

بحث بعدی مربوط به ضایعات ژنتیکی متغیری است که زمینه‌ساز اختلال عملکرد و بیان ژن تغییر یافته در سرطان می‌باشند.

آسیب‌های ژنتیکی در سرطان

تغییرات ژنتیکی در سرطان‌ها از جهش‌های نقطه‌ای شامل نوکلئوتیدهای منفرد تا ناهنجاری‌های بزرگ ایجاد کنندهٔ تغییرات ماکروسکوپیک در ساختار کروموزوم‌ها متغیرند. در نئوپلاسم‌های خاصی، ناهنجاری‌های ژنتیکی تصادفی نیستند و بسیار اختصاصی‌اند. ناهنجاری‌های کروموزومی خاص در اکثر لوسمی‌ها و لنفوم‌ها و در تعداد رو به افزایش تومورهای غیرخونی شناسایی شده‌اند، در حالی که تومورهای دیگر توسط جهش‌های نقطه‌ای خاصی مشخص می‌شوند. چنین تصور می‌شود که تمام تغییرات تکراری ژنتیکی، فعالیت یک یا تعداد بیشتری از ژن‌های سرطانی را در الگویی تغییر می‌دهند که به سلول‌های مبتلا یک نوع توانایی انتخابی می‌دهد، که احتمالاً این توانایی با ایجاد یک یا تعداد بیشتری از شاه‌علامت‌های سرطان مرتبط می‌باشد.

جهش‌های محرک[1] و رهگذر[2]

جهش‌های محرک، جهش‌هایی هستند که عملکرد ژن‌های سرطانی را تغییر می‌دهند و بنابراین به طور مستقیم در ایجاد یا پیشرفت یک سرطان مشخص مشارکت می‌کنند.

1- Driver
2- Passenger

جدول ۴-۶. استعدادهای وراثتی ایجاد سرطان

استعداد به ارث رسیده	ژن‌ها
سندرم‌های اتوزوم غالب	
رتینوبلاستوم	*RB*
سندرم لی‌فرومنی (تومورهای مختلف)	*TP53*
ملانوم	*CDKN2A*
پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی / کانسر کولون	*APC*
نوروفیبروماتوز ۱ و ۲	NF1, NF2
سرطان‌های پستان و تخمدان	BRCA1, BRCA2
نئوپلاسم‌های متعدد اندوکرین ۱ و ۲	MEN1, RET
سرطان کولون غیرپولیپوزی ارثی	MSH2, MLH1, MSH6
سندرم کارسینوم سلول بازال نووئید	PTCH1
سندرم‌های اتوزومی مغلوب مربوط به نقص ترمیم DNA	
گزرودرماپیگمنتوزوم	ژن‌های متعدد دخیل در ترمیم برش نوکلئوتید
آتاکسی تلانژکتازی	*ATM*
سندرم بلوم	*BLM*
آنمی فانکونی	ژن‌های متعدد دخیل در ترمیم اتصالات متقاطع DNA

آنها معمولاً اکتسابی‌اند، اما همان‌طور که پیشتر گفته شد، گاهی اوقات به صورت ارثی می‌باشند. برعکس، جهش‌های رهگذر، جهش‌های اکتسابی هستند که به معنی واقعی خنثی بوده و رفتار سلول را متأثر نمی‌کنند. از آنجایی که به صورت تصادفی رخ می‌دهند، جهش‌های رهگذر در سراسر ژنوم وجود دارند، در حالی که جهش‌های محرک تمایل دارند که به صورت دسته‌جات نزدیک به هم درون ژن‌های سرطانی قرار گیرند. امروزه مشخص شده است که به ویژه در سرطان‌های ناشی از مواجهه با کارسینوژن مانند ملانوم و سرطان ریه ناشی از دود، جهش‌های رهگذر بسیار بیشتر از تعداد جهش‌های محرک هستند.

برخلاف ماهیت ظاهراً بی‌خطر جهش‌های رهگذر، اهمیت آنها در مسیرهای متعددی ثابت شده است:

- در سرطان‌های مرتبط با کارسینوژن‌ها، آنالیز جهش‌ها مدارک قطعی فراهم کرده است مبنی بر اینکه اکثر تخریب ژنومی مستقیماً ناشی از کارسینوژن مورد تحقیق می‌باشد. برای مثال، پیش از تعیین توالی ژنوم ملانوم، نقش علیتی مواجهه با نور خورشید در این سرطان مورد بحث و تردید بود. اما دیگر چنین نیست، زیرا اکثر ملانوم‌ها دارای هزاران جهش رهگذر از یک نوع هستند که به طور اختصاصی مرتبط با تخریب ناشی از اشعه فرابنفش نور خورشید است.
- اثر دوم جهش‌های رهگذر این است که آنها واریانت‌های ژنتیکی ایجاد می‌کنند که در ابتدا خنثی هستند، اما در سلول‌های توموری یک توانایی انتخابی جهت مقاومت به درمان را ایجاد می‌کنند. شواهد این اثر از آنالیزهای تعیین توالی DNA در تومورهایی به دست آمده است که پس از درمان دارویی عود می‌کنند؛ در بسیاری موارد، جهش‌هایی که مستقیماً مقاومت به دارو ایجاد می‌کنند در اکثر سلول‌های توموری یافت می‌شوند و عمدتاً در ناحیهٔ هدف دارویی رخ می‌دهند (مثل یک تیروزین کیناز شبیه BCR-ABL). به طور کلی، جهش‌های مشابه ایجاد کننده مقاومت به درمان، پیش از درمان نیز می‌توانند یافت شوند، اما تنها در بخش بسیار کمی از سلول‌ها دیده می‌شوند. در چنین مواردی، به نظر می‌رسد که فشار انتخابی درمان دارویی، یک جهش رهگذر خنثی را به یک جهش محرک تبدیل می‌کند که به نفع پیشرفت تومور و به ضرر بیمار است.
- جهش‌های رهگذر پروتئین‌های تغییر یافته‌ای تولید می‌کنند که واکنش ایمنی میزبان را حذف می‌کنند. اهمیت این جهش‌ها زمانی که در مورد ایمنی سرطان و ایمونوتراپی بحث خواهیم کرد مشخص‌تر خواهد شد.

جهش‌های نقطه‌ای[1]

جهش‌های نقطه‌ای، محصولات پروتئینی ژن‌های مبتلا را بسته به پیامد و موقعیت دقیق‌شان فعال یا غیرفعال می‌کنند. جهش‌های نقطه‌ای که پروتوانکوژن‌ها را به انکوژن‌ها تبدیل می‌کنند، معمولاً یک جهش اکتساب عملکرد را ایجاد می‌کنند که از طریق تغییر رزیدوهای اسید آمینه در یک محدوده‌ای که به طور طبیعی فعالیت پروتئین را تحت کنترل نگه می‌دارد رخ می‌دهد. یک مثال مشخص جهش‌های نقطه‌ای هستند که پروتوانکوژن *RAS* را به یک ژن سرطانی تبدیل می‌کنند که یکی از شایع‌ترین وقایع در سرطان‌های انسانی است. برعکس، جهش‌های نقطه‌ای در ژن‌های سرکوبگر تومور موجب کاهش یا حذف عملکرد پروتئین کد شده می‌شوند. ژن سرکوبگر

1- Point mutations

توموری که به طور بسیار شایعی توسط جهش‌های نقطه‌ای در سرطان متأثر می‌شود، *TP53* است که سر دستهٔ ژن‌های سرکوبگر توموری است (در ادامه بحث می‌شود).

بازآرایی‌های ژنی[1]

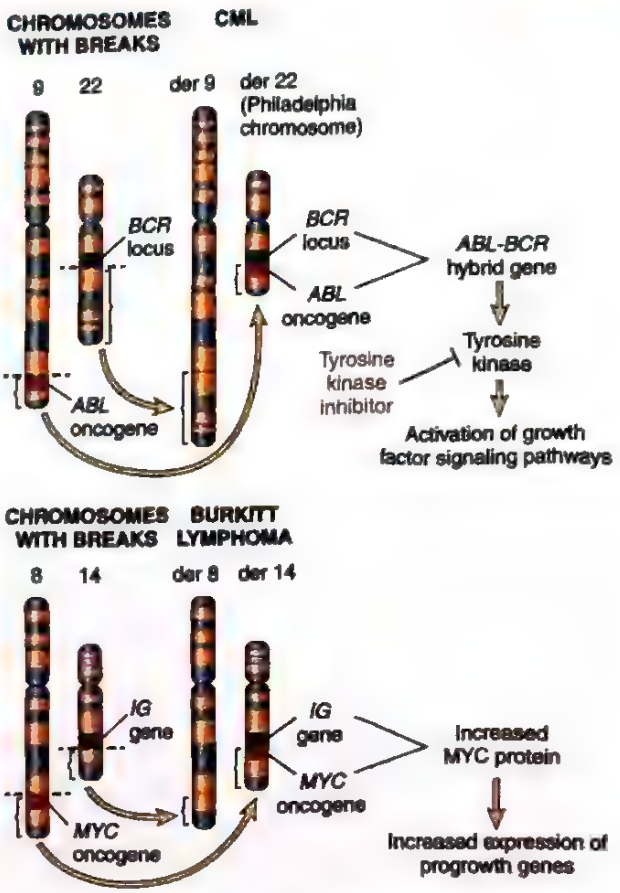
بازآرایی‌های ژنی ممکن است توسط جابجایی یا وارونگی کروموزومی، حذف یا سایر وقایع پیچیده‌تر ژنتیکی ایجاد شوند. بازآرایی‌های ژنتیکی خاص با بدخیمی‌های مشخصی بسیار مرتبط‌اند، به ویژه نئوپلاسم‌های مشتق از سلول‌های خونساز و دیگر انواع سلول‌های مزانشیمی. این بازآرایی‌ها می‌توانند پروتوانکوژن‌ها را به دو روش فعال کنند:

- **بعضی بازآرایی‌های ژنی به وسیله جدا کردن پروتوانکوژن‌ها از اجزای تنظیم‌کننده طبیعی‌شان و قراردادن آنها تحت کنترل یک پیش‌برنده یا تقویت کنندهٔ بسیار فعال، باعث بیان بیش از حد آنها می‌شوند.** ۲ نوع مختلف لنفوم سلول B مثال‌های اساسی این مکانیزم را بیان می‌کنند. در بیش از ۹۰٪ موارد لنفوم بورکیت، سلول‌ها یک جابجایی متعادل دوطرفه، معمولاً بین کروموزوم ۸ و ۱۴، دارند که به دنبال آن، مجاورشدن عناصر تنظیمی ژن زنجیره سنگین ایمونوگلوبولین در کروموزوم ۱۴، منجر به بیان بیش از حد ژن *MYC* روی کروموزوم ۸ می‌شود (شکل ۱۲-۶). در لنفوم فولیکولار، یک جابجایی دوطرفه[2] متعادل بین کروموزوم ۱۴ و ۱۸ منجر به بیان بیش از حد ژن ضد آپوپتوز *Bcl2*، روی کروموزوم ۱۸ می‌شود که آن هم به دلیل اثر محرک عناصر تنظیم کنندهٔ ژن ایمونوگلوبولین است.
- **سایر بازآرایی‌های ژنی سرطانزا، ژن‌های الحاقی را ایجاد می‌کنند که پروتئین‌های کایمریک جدیدی را کدگذاری می‌نمایند.** قابل توجه‌ترین آنها، کروموزوم فیلادلفیا (Ph) در لوسمی میلوئیدی مزمن است (فصل ۱۰) که معمولا حاصل یک جابجایی دوجانبه و متعادل بین کروموزوم ۲۲ و ۹ می‌باشد (شکل ۱۲-۶). این تغییر سیتوژنتیک در بیش از ۹۰٪ موارد لوسمی میلوئیدی مزمن دیده می‌شود و منجر به اتصال بخش‌هایی از ژن BCR بر روی کروموزوم ۲۲ و ژن ABL بر روی کروموزوم ۹ می‌شود. تعداد کمی از موارد لوسمی میلوئیدی مزمن که از نظر کروموزوم فیلادلفیا منفی هستند، یک ژن اتصالی BCR-ABL مخفی (که در کاریوتیپ دیده نمی‌شود) را در خود دارند که حضور آن برای لوسمی میلوئید مزمن الزامی است. همان‌طور که بعداً بحث می‌شود، این ژن اتصالی *BCR-ABL* یک تیروزین کیناز جدیدی را با فعالیت تغییر شکل دهنده قوی کدگذاری می‌کند.

تومورهای لنفوئیدی به طور بسیار شایعی ناشی از بازآرایی‌های ژنی مکرر هستند. این ارتباط از آن جهت است که لنفوسیت‌های طبیعی آنزیم‌های خاصی را بیان می‌کنند که عمداً شکست‌های DNA را در طول فرایندهای نوترکیبی ژن گیرنده سلول T یا ایمونوگلوبولین ایجاد می‌کنند. ترمیم این شکستگی‌های DNA مستعد خطاست و اشتباهات حاصل از آن گاهی اوقات منجر به بازآرایی‌های ژنی می‌شود که پروتوانکوژن‌ها را فعال می‌کنند. دو نوع دیگر از تومورهای مزانشیمی، نئوپلاسم‌های میلوئید (لوسمی میلوئیدی حاد و نئوپلاسم‌های میلوپرولیفراتیو) و سارکوم‌ها نیز غالباً دارای بازآرایی‌های ژنی هستند. برخلاف نئوپلاسم‌های لنفاوی، علت شکست‌های DNA که منجر به بازآرایی‌های ژنی می‌شود در نئوپلاسم‌های میلوئیدی و سارکوم‌ها ناشناخته است. به طور کلی، این بازآرایی‌هایی که در نئوپلاسم‌های میلوئید و سارکوم‌ها مشاهده می‌شوند، ژن‌های الحاقی را ایجاد می‌کنند که یا تیروزین کینازهای بیش‌فعال را کدگذاری می‌کنند (شبیه به BCR-ABL) یا فاکتورهای رونویسی انکوژنیک جدیدی را کدگذاری می‌کنند. مثال به خوبی شناخته شدهٔ فاکتور رونویسی انکوژنیک، جابجایی (q24;q12) (11;22) در سارکوم یوئینگ است (فصل ۱۹). این بازآرایی، یک ژن الحاقی کدکنندهٔ یک انکوپروتئین کایمریک را ایجاد می‌کند که متشکل از قسمت‌هایی از دو فاکتور رونویسی مختلف به نام EWS و FLI1 است.

شناسایی بازآرایی‌های ژنی پاتوژنیک در کارسینوم‌ها، دچار تأخیر زیادی شده است. زیرا جابجایی‌ها و وارونگی‌های مشهود از نظر کاریوتایپی (که موقعیت انکوژن‌های مهم را مشخص می‌کند) در کارسینوم‌ها نادر هستند. با این وجود، تعیین توالی گستردهٔ ژنوم سرطان‌ها، بازآرایی‌های ژنی پاتوژنیک مخفی تکراری را در کارسینوم‌ها نشان داده‌اند. همانند بدخیمی‌های خونی و سارکوم‌ها، بازآرایی ژنی در کارسینوم‌ها می‌تواند به کارسینوژنز کمک کند که یا از طریق افزایش بیان یک انکوژن یا از طریق تولید یک ژن الحاقی جدید انجام می‌شود. مثال‌هایی همراه با سرطان‌های خاص در دیگر فصول بحث خواهند شد.

1- Gene rearrengement
2- Reciprocal translocation



شکل ۱۲-۶. جابجایی کروموزومی، انکوژن‌های مرتبط و فعالیت‌های پایین دست انکوژنی در لوسمی میلوئیدی مزمن و لنفوم بورکیت.

همانند یک ژن الحاقی همچون BCR-ABL، برخی از پروتئین‌هایی که توسط ژن‌های الحاقی در کارسینوم‌ها کدگذاری می‌شوند نیز اهداف دارویی را فراهم می‌کنند (برای مثال EML-ALK در سرطان ریه؛ فصل ۱۱).

حذف‌ها[1]

حذف مکرر نواحی خاصی از کروموزوم‌ها در سلول سرطانی معمولاً ممکن است باعث از دست‌رفتن ژن‌های سرکوبگر سرطان خاصی شوند. سرکوب کننده‌های سرطان به طور معمول به از کارافتادگی هر دو آلل نیاز دارند تا فعالیت ضد سرطانی آنها از کار بیفتد. یک مکانیزم شایع برای این موضوع، جهش نقطه‌ای غیر فعال کننده در یک آلل است که به دنبال آن حذف آلل غیرجهش‌یافته دیگر رخ می‌دهد. همان‌گونه که بعداً بحث می‌شود، حذف‌هایی که کروموزوم 13q14، ناحیهٔ ژن *RB*، را درگیر می‌کنند، با رتینوبلاستوم ارتباط دارند و حذف کروموزوم 17p با از دست‌رفتن *TP53* مرتبط است که شاید مهم‌ترین ژن سرکوبگر تومور باشد.

تقویت ژنی[2]

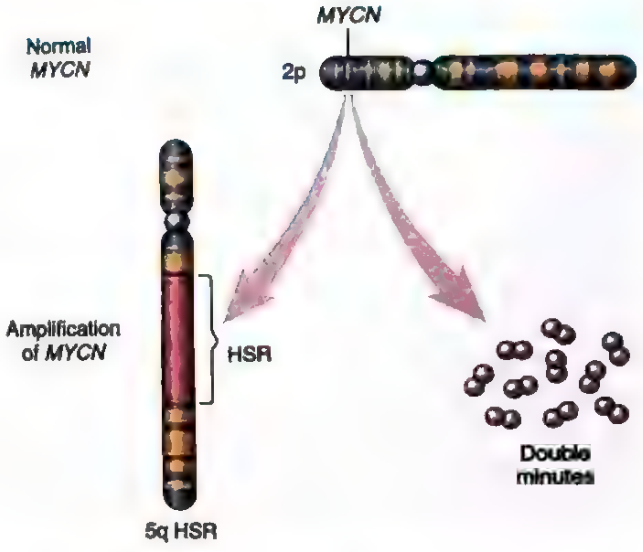
پروتوانکوژن‌ها می‌توانند به وسیله تقویت ژنی به انکوژن تبدیل شوند، و در نتیجه باعث بیان و فعالیت بیش از حد پروتئین‌های طبیعی دیگر می‌گردند. چنین تقویتی ممکن است چند صد نسخه از این ژن را تولید کند، که این تغییر در تعداد نسخه‌ها می‌تواند به راحتی توسط هیبریدیزاسیون مولکولی با پروب‌های DNA مناسب شناسایی شوند. در بعضی موارد، ژن‌های تقویت شده تغییرات کروموزومی ایجاد می‌کنند که می‌توانند به طور میکروسکوپی شناسایی شوند. دو الگو دیده می‌شوند، (۱) ساختارهای چندگانه کوچک خارج کروموزومی به نام *"double minutes"* و (۲) نواحی رنگ‌آمیزی یکنواخت *homgeneously staining*. مورد دوم از اضافه‌شدن ژن‌های تقویت شده به موقعیت‌های جدید کروموزومی، که ممکن است از محل طبیعی ژن‌های درگیر دورتر باشد، مشتق می‌شود.

به علت اینکه نواحی شامل ژن‌های تقویت‌شده فاقد یک الگوی اتصال طبیعی‌اند، آنها در یک کاریوتایپ G باند، الگوی رنگ‌آمیزی یکنواخت نشان می‌دهند. دو مثال مهم تقویت ژنی از نظر بالینی شامل ژن *NMYC* در نوروبلاستوم و ژن *HER2* در سرطان‌های پستان است. NMYC در ۳۰-۲۵٪ نوروبلاستوم‌ها تقویت می‌شود، و این تقویت با پیش‌آگهی ضعیفی توأم است (شکل ۱۳-۶). تقویت *HER2* (که به عنوان *ERBB2* هم شناخته می‌شود) در حدود ۲۰٪ سرطان‌های پستان روی می‌دهد و درمان با آنتی‌بادی علیه گیرندهٔ کد شده توسط ژن HER2، در این زیرمجموعه از سرطان‌ها بسیار مؤثر بوده است.

آناپلوئیدی[3]

آناپلوئیدی به عنوان تعداد کروموزوم‌هایی تعریف می‌شود که مضربی از وضعیت هاپلوئیدی نیست؛ این برای انسان‌ها تعداد کروموزوم‌هایی است که مضرب ۲۳ نباشند. آناپلوئیدی به طور قابل توجهی در کانسرها شایع است و به عنوان یک علت کارسینوژنز در طی ۱۰۰ سال گذشته پیشنهاد شده است. آناپلوئیدی غالباً در نتیجهٔ خطاهایی در نقاط بازرسی

1- Deletion
2- Gene Amplification
3- Aneuploidy



شکل ۱۳-۶. تقویت ژن NMYC در نوروبلاستوم انسانی. ژن NMYC که به طور طبیعی روی کروموزوم 2p وجود دارد، تقویت شده و به عنوان double minutes خارج کروموزومی یا به صورت ناحیه همگن رنگ‌آمیزی داخل کروموزومی (HSR) دیده می‌شود.

میتوز رخ می‌دهد که مکانیزم اصلی کنترل چرخهٔ سلولی در جلوگیری از خطاهای ناشی از جداشدن کروموزومی است. نقاط بازرسی میتوز به وسیله مهار انتقال به مرحله آنافاز، تا زمانی که همهٔ کروموزوم‌های رونویسی شده اتصالات مفید به میکروتوبول‌های دوکی برقرار کنند، از وقوع آنوپلوئیدی جلوگیری می‌کنند.

یافتن داده‌هایی که آنوپلوئیدی را به عنوان "عامل سرطانزایی - و نه نتیجه آن - تأیید کنند، دشوار بوده است. با این وجود، آنالیز دقیق سلول‌های سرطانی چنین پیشنهاد می‌کنند که آناپلوئیدی تعداد نسخه‌های انکوژن‌های کلیدی را افزایش می‌دهد و تعداد نسخه سرکوبگرهای قوی تومور را کاهش می‌دهد. برای مثال، کروموزوم ۸ که تقریباً هرگز از دست نمی‌رود و اغلب به تعداد نسخه‌های زیاد در سلول‌های توموری حضور دارد، مکانی است که انکوژن *MYC* در آن واقع است. برعکس، بخش‌هایی از کروموزوم ۱۷ که ژن *TP53* در آن قرار دارد اغلب از دست می‌رود و بندرت به دست می‌آید. بنابراین، تشکیل تومور و پیشرفت آن ممکن است توسط تغییراتی در تعداد کروموزوم تحت تأثیر قرار می‌گیرند که این تغییرات میزان انکوژن‌ها را افزایش می‌دهند، و یا اینکه مقدار ژن‌های سرکوبگر تومور را کاهش می‌دهند.

میکرو RNAها و سرطان

همان طور که در فصل ۴ بحث شده است، میکرو RNAها (*miRNAs*)، RNAهای کوچک، غیر کدکننده، تک‌رشته‌ای هستند که به عنوان تنظیم‌کننده‌های منفی ژن‌ها عمل می‌کنند. آنها بیان ژن بعد از رونویسی را، به وسیلهٔ سرکوب ترجمه یا، در بعضی موارد، به وسیلهٔ شکست RNAهای پیام‌بر (mRNA)، مهار می‌کنند. با توجه به عملکرد مهم آنها در کنترل رشد سلول، تمایز و بقا، تعجب‌آور نیست که مجموع شواهد نشان‌دهندهٔ نقش میکرو RNAها در کارسینوژنز باشد. به طور خاصی، اگر هدف یک miRNA یک ژن سرکوبگر تومور باشد، فعالیت بیش از حد miRNA می‌تواند موجب کاهش فعالیت پروتئین سرکوبگر کدگذاری شده شود. چنین miRNAهایی گاهی اوقات به عنوان *oncomirs* نامیده می‌شوند. برعکس، اگر یک miRNA به صورت طبیعی ترجمهٔ یک انکوژن را مهار کند، کاهش در میزان یا عملکرد آن miRNA منجر به تولید بیش از حد محصول انکوژنی می‌شود. چنین ارتباطاتی قبلاً توسط تعیین پروفایل miRNA در چندین تومور انسانی مشخص شده است. برای مثال، تنظیم کاهشی یا حذف miRNAهای خاص در برخی لوسمی‌ها و لنفوم‌ها منجر به افزایش بیان *BCL2* به عنوان یک ژن ضد آپوپتوز می‌شود. اختلال تنظیم miRNAهای دیگری که بیان انکوژن‌های *RAS* و *MYC* را کنترل می‌کنند نیز به ترتیب در تومورهای ریه و در لوسمی‌های خاص سلول B شناسایی شده‌اند.

تغییرات اپی‌ژنتیک و سرطان

از فصل ۴ به خاطر دارید که اپی‌ژنتیک به تغییرات قابل برگشت و ارثی در بیان ژن اطلاق می‌شود که بدون جهش رخ می‌دهند. چنین تغییراتی مراحل اصلاح بعد از ترجمه هیستون‌ها و متیلاسیون DNA، که هر دو روی بیان ژن تأثیر دارند، را درگیر می‌کند. در سلول‌های تمایزیافته طبیعی، بخش زیادی از ژنوم بیان نشده است. این نواحی ژنوم به وسیله متیلاسیون DNA و تغییرات هیستون خاموش می‌شوند. از طرف دیگر، سلول‌های سرطانی توسط یک هایپومتیلاسیون کلی DNA و هایپرمتیلاسیون انتخابی در محل ژن پیشبرنده مشخص می‌شوند. در حقیقت، در طول چند سال گذشته این مطلب که ژن‌های سرکوبگر سرطان گاهی توسط هایپرمتیلاسیون توالی‌های پیش‌برنده، به جای جهش، خاموش می‌شوند به یک امر بدیهی تبدیل شده است. به علاوه، هیپومتیلاسیون گستردهٔ ژنومی موجب ناپایداری کروموزومی و القای تومور در موش‌ها

شده است. بنابراین، تغییرات اپی‌ژنتیک ممکن است کارسینوژنز را از راه‌های زیادی تحت تأثیر قرار دهند. به علاوه، شناسایی عمیق توالی‌های ژنوم سرطانی، جهش‌هایی را در ژن‌های تنظیم‌کننده تغییرات اپی‌ژنتیک در بسیاری از سرطان‌ها، شناسایی کرده‌اند. بنابراین، تغییرات ژنتیک خاصی در سرطان‌ها ممکن است انتخابی باشند، زیرا آنها موجب تغییرات اپی‌ژنتیک (مثل متیلاسیون DNA و تغییرات هیستون) می‌شوند که به رشد و حیات سرطان کمک می‌کنند.

کارسینوژنز: یک فرایند چند مرحله‌ای

کارسینوژنز یک فرایند چند مرحله‌ای است که حاصل تجمع تغییرات ژنتیکی متعددی است که در مجموع یک فنوتیپ تغییر یافته و تمام شاه‌علامت‌های مربوط به آن را ایجاد می‌کنند. همان‌طور که گفته شد، حضور جهش‌های محرک در برخی از ضایعات پیش‌ساز غیرنئوپلاستیک، نیاز به جهش‌های بیشتری را برای تبدیل به یک سرطان تمام عیار مطرح می‌کنند و بنابراین این فرضیه را حمایت می‌کنند.

علاوه بر آغاز تومور از یک سلول اصلی منفرد، دانستن این نکته مهم است که کانسرها انتخاب داروینی را تحمل کرده و بنابراین به تکامل خود ادامه می‌دهند (شکل ۱۴-۶). کاملاً ثابت شده است که معمولاً سرطان‌ها در طول مسیرشان بیشتر تهاجمی می‌شوند و قدرت بدخیمی بیشتری کسب می‌کنند که به این فرایند پیشرفت تومور اطلاق می‌شود. در سطح مولکولی، پیشرفت تومور با احتمال بسیار زیاد ناشی از جهش‌هایی است که به طور مستقل در سلول‌های مختلف تجمع می‌یابند. برخی از این جهش‌ها ممکن است کشنده باشند، اما سایر جهش‌ها ممکن است عملکرد ژن‌های سرطانی را متأثر سازند؛ بنابراین آنها را برای رشد، بقا، تهاجم، متاستاز یا فرار از ایمنی سازگارتر می‌سازند. به دلیل این توانایی انتخابی، زیرگروه‌هایی (ساب‌کلون‌ها) که این جهش‌ها را کسب کرده‌اند در یک ناحیه از تومور غالب می‌شوند، که یا در محل اولیه یا در محل‌های متاستاز می‌باشد. **در نتیجهٔ جهش دائمی و انتخاب داروینی، اگرچه تومورهای بدخیم در ابتدا منوکلونال هستند، اما معمولاً با گذشت زمان و هنگام تظاهر بالینی، آنها مشخصاً از نظر ژنتیکی هتروژن هستند.** در تومورهای پیشرفته که ناپایداری ژنتیکی را نشان می‌دهند، وسعت هتروژنیسیتهٔ ژنتیکی ممکن است بسیار زیاد باشد.

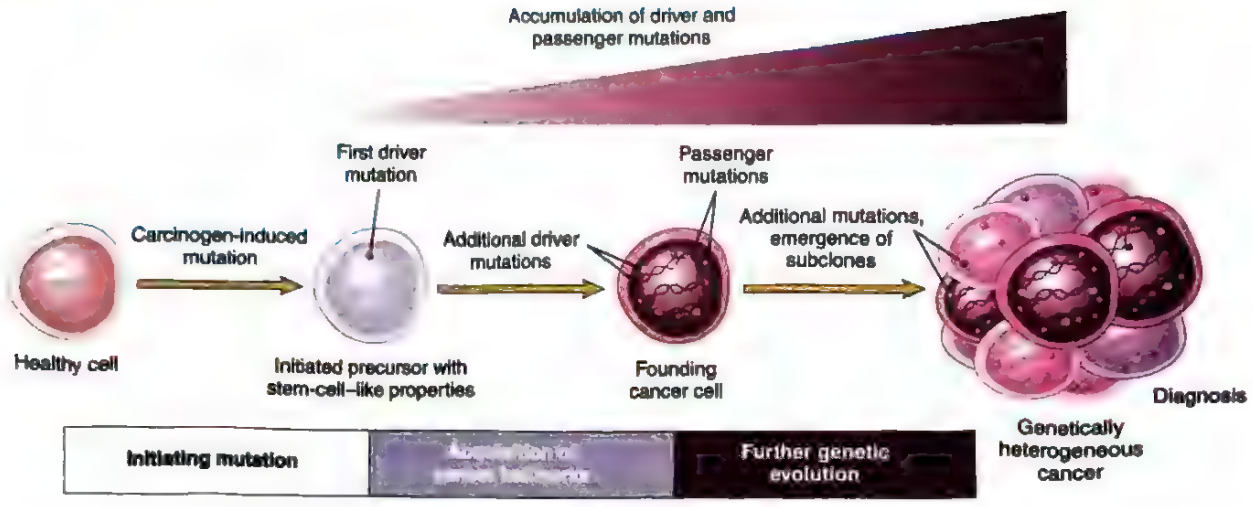
تکامل ژنتیکی ایجاد شده توسط انتخاب داروینی می‌تواند توضیحی برای ۲ ویژگی بسیار بدخیم سرطان‌ها باشد: تمایل سرطان‌ها در طول زمان برای تهاجمی‌تر شدن و کمتر پاسخ دادن به درمان. بنابراین، هتروژنیسیتهٔ ژنتیکی نه تنها در پیشرفت سرطان بلکه در پاسخ به درمان نیز نقش دارد. مطالعات نشان داده‌اند که هنگامی که تومورها پس از شیمی‌درمانی عود می‌کنند، این تومور راجعه تقریباً همیشه به رژیم دارویی اولیه مقاوم است. مطالعات تجربی چنین مطرح می‌کنند که این مقاومت اکتسابی حاصل رشد فراوان زیرگروهی از سلول‌ها است که به طور تصادفی جهش‌هایی (یا تغییرات اپی‌ژنتیک) یافته‌اند، که ایجاد مقاومت دارویی می‌کنند.

شاه‌علامت‌های سرطان

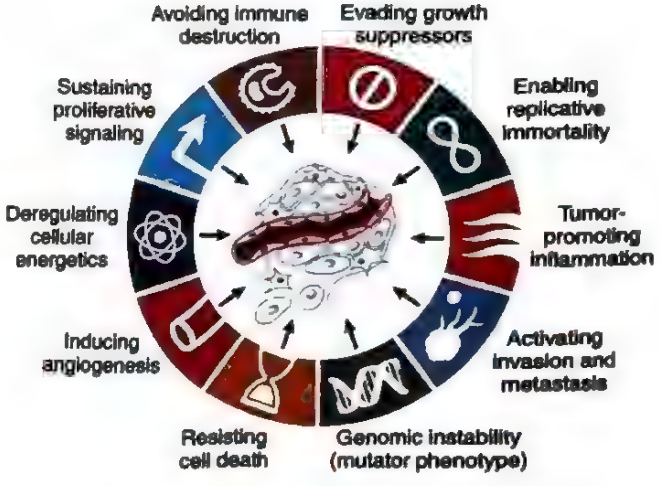
همان‌طور که گفته شد، تعداد ژن‌های سرطانی اصلی حداقل صدها عدد هستند. در حالی که در گذشته توصیف عملکرد ژن‌های سرطانی به صورت یک ژن در یک زمان مرسوم بوده است، تعیین توالی ژنوم، با شناسایی طوفانی از ژن‌های تهاجم یافته در حال ظهور، چشم‌انداز را تیره کرده است و محدودیت‌هایی را در تلاش برای کشف ویژگی‌های اساسی تک‌تک ژن‌های سرطان نشان داده است. روش بهتر و مفهومی‌تر برای درک بیولوژی سرطان، در نظر گرفتن ویژگی‌های فنوتیپی و بیولوژی معمول سلول‌های سرطانی است. به نظر می‌رسد که **تمام سرطان‌ها چندین تغییر اساسی را در فیزیولوژی سلولی نشان می‌دهند که به عنوان شاه‌علامت‌های سرطان در نظر گرفته می‌شوند.** این تغییرات در شکل ۱۵-۶ نشان داده شده‌اند و شامل موارد زیر می‌باشند:

- خودکفایی در سیگنال‌های رشد
- عدم حساسیت به سیگنال‌های مهارکننده رشد
- متابولیسم سلولی تغییر یافته
- فرار از آپوپتوز
- پتانسیل تکثیر نامحدود (جاودانگی)
- آنژیوژنز مداوم
- تهاجم و متاستاز
- فرار از سیستم ایمنی

اکتساب تغییرات ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی که موجب این شاه‌علامت‌ها می‌شوند، می‌توانند توسط التهاب پیش‌برندهٔ



شکل ۱۴-۶. ایجاد سرطان از طریق تجمع مرحله به مرحلهٔ جهش‌های مکمل محرک. ترتیبی که در آن جهش‌های مختلف محرک رخ می‌دهند معمولاً ناشناخته است و ممکن است از توموری به تومور دیگر متفاوت باشد.



شکل ۱۵-۶. هشت شاه علامت بارز سرطان و دو فاکتور مستعدکننده (ناپایداری ژنومی و التهاب پیش‌برندهٔ تومور). بسیاری از سلول‌های سرطانی این خصوصیات را طی تکامل خود و به طور معمول از طریق جهش‌هایی در ژن‌های حیاتی کسب می‌کنند.

سرطان و ناپایداری ژنومی تسریع شوند. اینها ویژگی‌های توانمند کننده‌ای در نظر گرفته می‌شوند، زیرا می‌توانند موجب القای تغییرشکل سلولی و پیشرفت مراحل بعدی تومور شوند.

جهش در ژن‌هایی که تمام یا تعدادی از این خصوصیات سلولی را تنظیم می‌کنند، در هر سرطانی دیده می‌شوند. و از این رو این خصوصیات پایه بحث ما در زمینهٔ منشأ مولکولی سرطان خواهند بود. در بحثی که پیش رو داریم باید به خاطر داشت که برحسب قرارداد، سمبل‌های ژنی به شکل ایتالیک آمده‌اند، ولی محصولات پروتئینی آنها به شکل ساده نوشته شده‌اند (برای مثال ژن *RB* و پروتئین RB، ژن *TP53* و پروتئین P53، ژن *MYC* و MYC).

خودکفایی نسبت به سیگنال‌های رشد

خودکفایی رشد که مشخصهٔ سلول‌های سرطانی است عمدتاً ناشی از جهش‌های اکتساب عملکردی است که پروتوانکوژن‌ها را تبدیل به انکوژن‌ها می‌کند. انکوژن‌ها پروتئین‌هایی را کد می‌کنند به نام انکوپروتئین‌ها که رشد سلولی را حتی در غیاب سیگنال‌های طبیعی القا کنندهٔ رشد تحریک می‌کنند. برای درک اینکه چگونه انکوژن‌ها موجب رشد نامناسب سلولی می‌شوند، مرور خلاصه‌ای از توالی حوادث که مشخصهٔ تکثیر سلول طبیعی است مفید می‌باشد. تحت شرایط فیزیولوژیک، پیام‌های محرک تکثیر سلولی به راحتی به ترتیب مراحل زیر صورت می‌گیرد:

۱. اتصال یک عامل رشد به گیرندهٔ اختصاصی آن بر روی غشاء سلول.
۲. فعال‌شدن موقت و محدود گیرنده عامل رشد که به نوبهٔ خود فعال‌کنندهٔ چندین پروتئین پیام‌رسان بر روی سطح داخلی غشاء پلاسمایی می‌باشد.
۳. انتقال سیگنال تبدیل یافته در طول سیتوزول تا رسیدن آن به هسته از طریق پیام‌برهای ثانویه یا آبشاری از مولکول‌های انتقال دهندهٔ سیگنال

۴. القا و فعال‌شدن فاکتورهای تنظیم‌کننده هسته که رونویسی DNA و همچنین بیوسنتز دیگر اجزای سلولی که برای تقسیم سلولی مورد نیاز هستند، مانند ارگانل‌ها، اجزای غشایی و ریبوزوم‌ها را شروع و تنظیم می‌کنند.
۵. ورود سلول در فرآیند چرخه سلولی و پیشرفت در آن، که در نهایت باعث تقسیم سلولی می‌گردد.

مکانیسم‌هایی که توانایی تکثیر را به سلول‌های سرطانی اعطا می‌کنند را می‌توان بر اساس نقش آنها در آبشارهای پیام‌رسانی القا شده با فاکتورهای رشد و همچنین در تنظیم چرخه سلولی تقسیم‌بندی نمود. در واقع، هر کدام از مراحل بالا در سلول‌های سرطانی، مستعد اختلال هستند.

عوامل رشد

سرطان‌ها ممکن است فاکتورهای رشد خود را ترشح کنند، و یا سلول‌های استرومایی را برای تولید فاکتورهای رشد در ریزمحیط توموری تحریک کنند. اکثر عوامل رشد توسط یک نوع سلول ساخته شده و جهت تحریک تکثیر بر روی سلول مجاور که از نوع متفاوتی است عمل می‌کنند (فعالیت پاراکرین). به طور معمول، سلول‌هایی که فاکتور رشد را تولید می‌کنند گیرنده هم‌جنس آن فاکتور را بیان نمی‌کنند که این ویژگی مانع از تشکیل چرخه‌های فیدبک مثبت در همان سلول می‌شود. این «قانون» توسط سرطان‌های خاصی با چندین روش مختلف شکسته می‌شود.

- برخی از سلول‌های سرطانی با کسب توانایی سنتز همان عوامل رشدی که به آن پاسخ می‌دهند، خودکفایی کسب می‌کنند. به عنوان مثال، بسیاری از گلیوبلاستوم‌ها، هم عامل رشد مشتق از پلاکت (PDGF) را ترشح می‌کنند و هم ژن گیرندهٔ PDGF را بروز می‌دهند و بسیاری از سارکوم‌ها، هم عامل رشد تغییر شکل‌دهنده α (TGF-α) و هم گیرنده‌اش را می‌سازند. چرخه‌های اتوکرین مشابه، در سایر انواع سرطان نسبتاً شایع است.
- در سایر سرطان‌ها، سلول‌های توموری سیگنال‌هایی را می‌فرستند تا سلول‌های طبیعی را در استرومای حمایت‌کننده فعال کنند، که این فعال‌شدن به نوبه خود باعث تولید فاکتورهای رشد می‌شود که با ایجاد حلقه فیدبک رشد تومور را پیش می‌برند.

گیرنده‌های فاکتور رشد

گروه بعدی در توالی انتقال سیگنال پیش‌رشدی، شامل گیرنده‌های عامل رشد هستند. بسیاری از گیرنده‌های فاکتور رشد دارای فعالیت تیروزین‌کینازی ذاتی هستند که توسط اتصال فاکتور رشد فعال می‌شوند. **بسیاری از هزاران گیرندهٔ فاکتور رشد هنگامی که دچار جهش می‌شوند یا اگر بیش از حد بیان شوند به عنوان انکوپروتئین‌ها عمل می‌کنند.** مثال‌های کاملاً مستند از این بیان بیش از حد، شامل خانواده گیرندهٔ عامل رشد اپیدمی (EGF) می‌باشند. در ۸۰ درصد موارد کارسینوم سلول سنگفرشی ریه، ۵۰ درصد یا بیشتر موارد گلیوبلاستوم و ۸۰ تا ۱۰۰ درصد تومورهای اپی‌تلیال سروگردن، ERBB1 که همان گیرنده EGF است، دارای بیان بیش از حد می‌باشد. همان‌طور که گفته شد، ژن کدکننده یک گیرنده مرتبط با آن که HER2 (ERBB2) نام دارد، تقریباً در ۲۰ درصد موارد سرطان پستان و نسبت کمتری از آدنوکارسینوم‌های ریه، تخمدان، معده و غدد بزاقی تقویت می‌گردد. اهمیت HER2 در پاتوژنز سرطان پستان، با فواید بالینی ناشی از ایجاد انسداد در ناحیهٔ خارج سلولی این گیرنده توسط آنتی‌بادی‌های ضد HER2 به صورتی تأثیرگذار نشان داده می‌شود که مثال زیبایی از ارتباط آزمایشگاه و طب بالین است. در موارد دیگر، فعالیت تیروزین کینازی گیرنده‌ها توسط جهش‌های نقطه‌ای یا وارونگی‌ها یا حذف‌های کوچک تحریک می‌شود که منجر به تغییرات عملکردی ظریف اما مهم در ساختار پروتئین می‌شود و یا توسط بازآرایی‌های ژنی تحریک می‌شوند که ژن‌های الحاقی تولید می‌کنند که کدکنندهٔ گیرنده‌های کایمریک می‌باشند. در هر کدام از این موارد، گیرنده‌های جهش یافته یا به طور ثابتی فعال هستند و سیگنال‌های جهش را حتی در غیاب فاکتورهای رشد به سلول‌ها می‌رسانند یا دارای پاسخ بیش از حد به فاکتورهای رشد هستند.

پروتئین‌های پیام‌رسان پایین دست

مکانیسمی که اغلب توسط آن سلول‌های سرطانی دارای رشد خود به خودی می‌شوند، جهش در ژن‌هایی است که اجزاء مسیرهای پیام‌رسانی پایین‌دست گیرنده‌های فاکتور رشد را کد می‌کنند. این پروتئین‌های پیام‌رسان که گیرنده‌های عامل رشد را با اهداف خود در هسته جفت می‌کنند، توسط اتصال لیگاند به گیرنده‌های فاکتور رشد فعال می‌شوند. دو انکوژن مخصوصاً مهم در گروه مولکول‌های پیام‌رسان RAS و ABL هستند.

RAS*.** ***RAS **شایع‌ترین انکوژن جهش یافته در تومورهای انسانی می‌باشد.** تقریباً ۲۰ درصد همهٔ تومورهای انسانی حاوی ژن‌های *RAS* جهش یافته هستند و در برخی از سرطان‌های خاص (از قبیل آدنوکارسینوم پانکراس) شیوع جهش‌های RAS حتی بالاتر از این میزان است. RAS عضو خانواده پروتئین‌های G کوچکی است که به نوکلئوتیدهای گوانوزینی (گوانوزین تری‌فسفات [GTP] و گوانوزین دی‌فسفات [GDP]) متصل می‌شوند، فعالیت RAS توسط نسبت اتصال با GDP و GTP تنظیم می‌شود. ارسال پیام توسط RAS شامل مراحل زیر است:

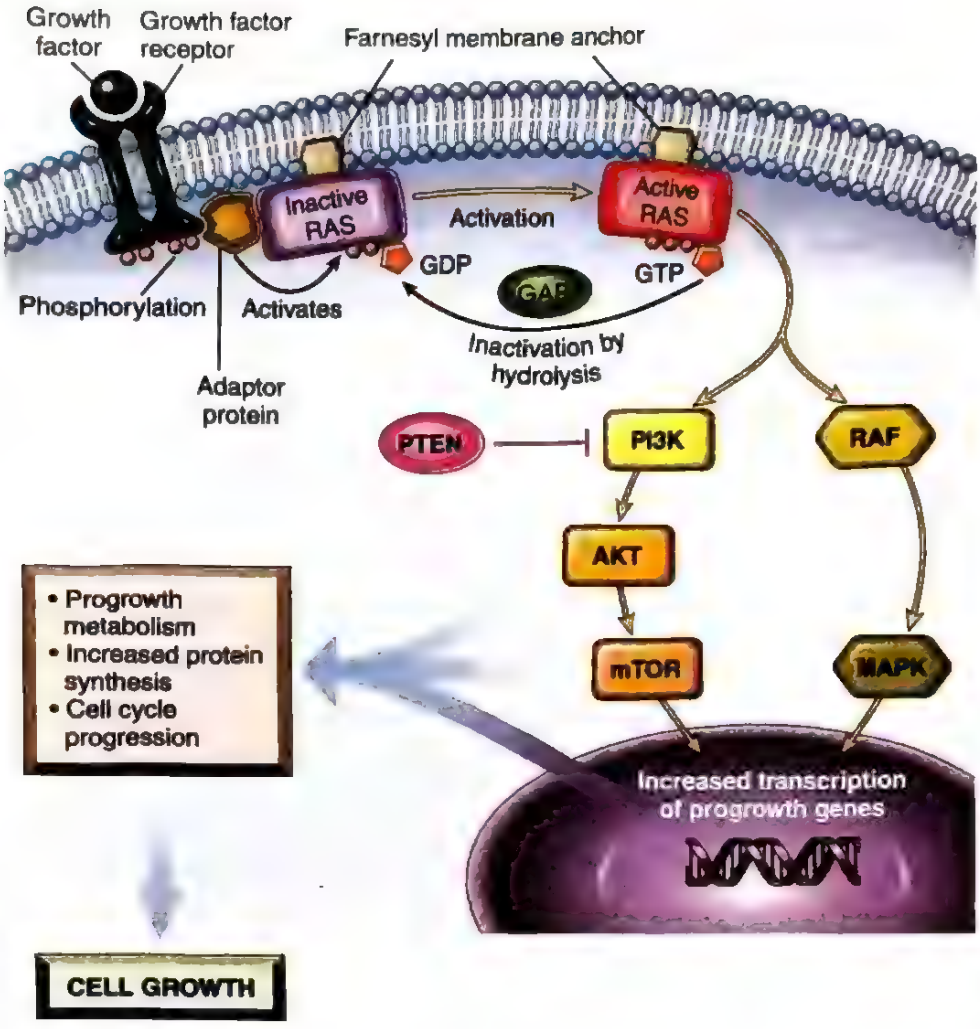
- پروتئین‌های *RAS* طبیعی، در بین یک حالت برانگیخته انتقال سیگنال و یک حالت ساکن، به عقب و جلو حرکت می‌کنند. در حالت غیرفعال، پروتئین‌های RAS به GDP متصل می‌شوند؛ تحریک سلول‌ها با فاکتورهای رشد مثل EGF و PDGF باعث تغییر GDP به GTP و تغییرات فضایی ناشی از آن باعث تولید RAS فعال می‌شود (شکل ۱۶-۶). این مرحله برانگیخته و ساطع‌کننده سیگنال در پروتئین RAS طبیعی عمر کوتاهی دارد، زیرا فعالیت ذاتی گوانوزین تری‌فسفاتاز (GTPase) در RAS فعال شده، GTP را به GDP هیدرولیز کرده و یک گروه فسفات آزاد می‌کند و دوباره پروتئین را به وضعیت ساکن متصل به GDP باز می‌گرداند. فعالیت GTPase پروتئین RAS فعال شده، توسط خانواده پروتئین‌های فعال‌کننده GTPase (GAPها) به نحو قابل ملاحظه‌ای تقویت می‌گردد. GAPها به صورت ترمز مولکولی عمل می‌کنند که از فعال‌شدن کنترل نشده RAS با تسهیل روند هیدرولیز GTP به GDP جلوگیری می‌کنند.
- *RAS* فعال‌شده، تنظیم‌کننده‌های پایین دست تکثیر را به وسیله چند راه مرتبط تحریک می‌کند که همگی به هسته می‌رسند و بیان ژن‌هایی که تنظیم کنندهٔ رشد هستند مانند *MYC* را تغییر می‌دهند. اگرچه جزئیات آبشارهای پیام‌رسان پایین‌دست RAS اینجا بحث نشده است (بعضی از آنها در شکل ۱۶-۶ نشان داده شده است)، نکته مهم این است که فعالیت جهش یافتهٔ این واسطه‌های پیام‌رسانی می‌تواند اثر پیشبرنده رشد RAS فعال شده را تقلید کند. برای مثال، BRAF، که در "مسیر کیناز RAF/ERK/MAP" قرار دارد، در بیش از ۶۰٪ ملانوم‌ها جهش یافته است و توأم با تکثیر تنظیم نشدهٔ سلولی است.

جهش‌های فسفاتیدیل اینوزیتول کیناز (PI3 کیناز) در مسیر PI3K/AKT همچنین با شیوع زیاد در بعضی از انواع تومورها با پیامدهای مشابهی اتفاق می‌افتد.

ژن RAS به طور شایع توسط جهش‌های نقطه‌ای در رزیدوهای اسید آمینه، مداوماً فعال می‌گردد که این رزیدوها یا در محل حفره اتصال به GTP هستند و یا در ناحیهٔ آنزیمی ضروری برای هیدرولیز GTP قرار دارند. هر دو نوع جهش‌های ایجاد شده با تجزیهٔ GTP تداخل می‌کنند. بنابراین RAS در شکل فعال شده و متصل به GTP باقی می‌ماند و سلول در یک مرحله پیش‌رشدی مداوم نگه داشته می‌شود. از این سناریو چنین بر می‌آید که نتایج جهش‌های فعال کننده در RAS با جهش‌های حذف عملکرد که ممکن است در GAPها روی دهد و توانایی تحریک هیدرولیز GTP را از آنها بگیرد، شباهت دارد. در حقیقت، نوروفیبرومین ۱ (NF1) GAP در اختلال خانوادگی مستعد به سرطان به نام نوروفیبروماتوز نوع ۱ (فصل ۲۰) جهش می‌یابد و در حقیقت NF1 یک سرکوبگر تومور اساسی است.

***ABL*.** چندین تیروزین کیناز غیرگیرنده‌ای به عنوان مولکول‌های پیام‌رسان عمل می‌کنند. در بین این گروه، ABL از لحاظ شرکت در روند کارسینوژنز شناخته‌شده‌ترین آنها محسوب می‌گردد.

پروتوانکوژن ABL فعالیت تیروزین کینازی دارد که توسط نواحی تنظیم کنندهٔ منفی داخلی، تضعیف می‌گردد. همان‌طور که قبلاً گفته شد (شکل ۱۲-۶) در لوسمی میلوئید مزمن و لوسمی‌های حاد خاص، بخشی از ژن ABL از جایگاه طبیعی آن بر روی کروموزوم ۹ به کروموزوم ۲۲ انتقال پیدا می‌کند، یعنی جایی که با بخشی از Breakpoint Cluster Region (BCR) پیوند می‌خورد. این ژن الحاقی یک پروتئین هیبرید BCR-ABL را کد می‌کند که حاوی ناحیهٔ تیروزین کینازی ABL و یک ناحیه BCR است که دارای خاصیت خود اتصالی است، که این ویژگی اتصال لیگاند را تقلید می‌کند و موجب آزادشدن فعالیت ساختاری تیروزین کیناز می‌شود. به طور جالبی، پروتئین BCR-ABL تمام سیگنال‌های پایین دست RAS را فعال می‌کند و آن را تبدیل به یک محرک قوی رشد سلول می‌نماید.



شکل ۱۶-۶. مدلی برای فعالیت ژن RAS. زمانی که یک سلول طبیعی از طریق گیرنده فاکتور رشد تحریک می‌گردد، RAS غیرفعال (متصل به GDP) فعال گشته و به حالت متصل به GTP در می‌آید. این فعالیت به طور طبیعی موقتی است چراکه فعالیت ذاتی GTPase در RAS و پروتئین‌های فعال‌کننده GTPase (GAPs) تخریب GTP را تسریع می‌کند. RAS فعال شده سیگنال‌های پیش‌رشدی و تکثیری را از دو مسیر به هسته انتقال می‌دهد: مسیر کیناز RAF/MAP و مسیر PI3/AKT کیناز. چندین عضو بسیار مرتبط به هم از هر یک از اجزاء مسیرهای PI3K/AKT و مسیر کیناز RAF/MAP وجود دارند که یکی از آنها (BRAF) که معمولاً در سرطان دچار جهش می‌شود در متن مورد بحث قرار گرفته است. GAPها و پروتئین به نام PTEN که مهارکننده PI3کیناز است به عنوان ترمز مهمی بر روی مسیر پیام‌رسانی پایین‌دست RAS فعال شده عمل می‌کند. GDP، گوانوزین دی‌فسفات؛ GTP، گوانوزین تری‌فسفات؛ MAPK، پروتئین کیناز فعال‌کننده میتوژن؛ PI3K، فسفاتیدیل اینوزیتول کیناز ۳؛ mTOR، هدف راپامایسین در پستانداران.

نقش حیاتی BCR-ABL در سرطان، با توجه به پاسخ برجستهٔ بالینی بیماران مبتلا به لوسمی میلوئید مزمن که تحت درمان با مهارکنندهٔ کیناز BCR-ABL قرار گرفته‌اند تأیید می‌گردد. سر دستهٔ این نوع داروها به نام ایماتینیب مزیلات[1] موجب جلب توجه به طراحی داروهایی شده است که ضایعات مولکولی خاصی را در سرطان‌های مختلف هدف قرار می‌دهند ("درمان هدفمند[2]"). BCR-ABL مثالی از مفهوم «اعتیاد انکوژن[3]» می‌باشد، که در آن یک تومور عمیقاً به یک مولکول سیگنال‌دهنده منفرد وابسته است. ایجاد ژن به هم پیوسته BCR-ABL، یک حادثه ابتدایی و شاید آغازکننده می‌باشد که باعث ایجاد لوسمی می‌شود. پیشرفت لوسمی احتمالاً به جهش‌های کمکی دیگری نیز نیاز دارد، اما سلول‌های تغییریافته کماکان برای سیگنال‌هایی که باعث رشد و زنده‌ماندن می‌شود به BCR-ABL وابسته هستند. سیگنال‌های

1- Imatinib mesylate
2- Targeted therapy
3- Oncogen addiction

BCR-ABL به عنوان تنهٔ اصلی درخت در نظر گرفته می‌شوند که اطراف آن سلول‌های تغییر شکل یافته ساخته می‌شوند. اگر این تنه اصلی با مهار BCR-ABL کیناز حذف شود، ساختار فرو می‌ریزد. با این سطح از وابستگی، تعجب‌آور نیست که مقاومت اکتسابی تومورها به مهارکننده‌های BCR-ABL، غالباً از طریق رشد سریع یک زیرگروه سلولی که دارای جهش در BCR-ABL هستند، که مانع از اتصال دارو به پروتئین BCR-ABL می‌شود، ایجاد گردد.

عوامل رونویسی هسته. **پیامد نهایی ارسال پیام از طریق انکوپروتئین‌هایی همچون RAS یا ABL، تحریک نامتناسب و مستمر فاکتورهای رونویسی هسته‌ای است که بیان ژن‌های پیشبرندهٔ رشد را تحریک می‌کنند.** مجموعه‌ای از انکوپروتئین‌ها از جمله فرآورده‌های انکوژن‌های *MYC*، *MYB*، *JUN*، *FOS* و *REL*، به عنوان عوامل رونویسی عمل کرده و بیان ژن‌های پیش‌برندهٔ رشد را تنظیم می‌کنند. از میان اینها، ژن MYC، شایع‌تر از همه در تومورهای انسانی دخالت دارد.

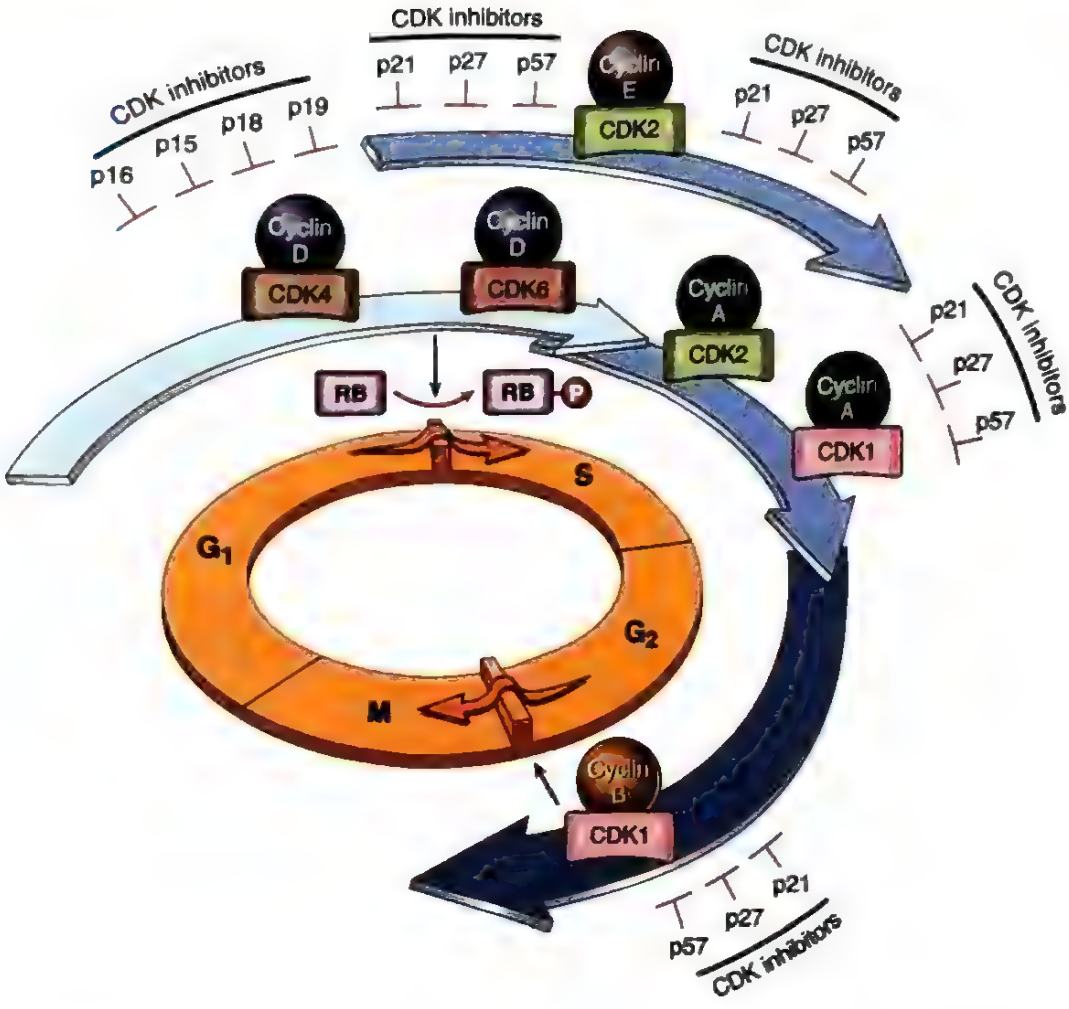
MYC. **اختلال تنظیم MYC از طریق القای همزمان پیشرفت سلول‌ها در چرخهٔ سلولی و افزایش تغییراتی در متابولیسم حمایت کنندهٔ رشد سلولی، موجب القای تومور می‌شوند.** MYC اساساً از طریق فعال کردن رونویسی ژن‌های دیگر عمل می‌کند. ژن‌هایی که توسط MYC فعال می‌گردند، شامل چند ژن پیش‌برنده رشد از جمله کینازهای وابسته به سیکلین (CDK) می‌باشند که محصولات آنها سلول را به سمت چرخهٔ سلولی هدایت می‌کنند (بعداً شرح داده می‌شود) و همچنین ژن‌هایی که کنترل مسیرهای متابولیکی را به عهده دارند که این مسیرها اجزای ساختمانی (مانند اسیدهای آمینه، لیپیدها، نوکلئوتیدها) را تولید می‌کنند که برای رشد و تقسیم سلولی مورد نیاز است. همان‌طور که قبلاً گفته شد (شکل ۱۲-۶)، در لنفوم بورکیت اختلال تنظیم MYC ناشی از یک جابجایی (8;14) است. در سرطان پستان، کولون، ریه و بسیاری از سرطان‌های دیگر، MYC تقویت می‌گردد، در حالی که ژن‌های مرتبط *NMYC* و *LMYC* به ترتیب در نوروبلاستوم و سرطان سلول کوچک ریه تقویت می‌شوند.

کنترل چرخه سلولی

پیامد نهایی محرک‌های پیشبرندهٔ رشد، ورود سلول‌های خاموش به چرخه سلولی است که فرآیندی پیچیده می‌باشد که تکثیر سلول‌ها را کنترل می‌کند. علاوه بر جهش در مسیرهای پیام‌رسان فاکتور رشد، سلول‌های سرطان غالباً به دلیل وقوع جهش‌ها یا تغییراتی در ژن‌هایی که اجزاء مکانیکی چرخه سلولی را کدگذاری می‌کنند، از نیاز طبیعی سلول به فاکتور رشد رها می‌شوند. برای فهم این موضوع که چگونه این تغییرات با کارسینوژنز ارتباط دارند، ما بایستی ابتدا به طور خلاصه چرخه سلولی و تنظیم کننده‌های کلیدی آن را بررسی کنیم.

پس از ورود به چرخه سلولی، سلول‌های طبیعی متحمل تغییرات متوالی ظریف می‌شوند که منجر به تکثیر DNA و نهایتاً تقسیم سلولی می‌شوند. این وقایع در چهار مرحله مجزا رخ می‌دهند که G_1 (Gap1) و S (سنتز)، G_2 (Gap2) و M (میتوز) نام دارند. سلول‌های خاموشی که در حالت تکثیر فعال نیستند در فاز G_0 هستند. سلول‌ها می‌توانند از مرحله ذخیرهٔ سلولی نهفته G_0 و یا پس از تکمیل چرخه میتوز وارد مرحله G_1 شوند. ورود به هر مرحله نیاز به تکمیل مرحله قبلی و فعال‌شدن فاکتورهای اختصاصی آن مرحله دارد. اختلال در تکمیل همانندسازی DNA یا کمبود کوفاکتورهای ضروری منجر به توقف سلول در نقاط انتقالی مختلف بین مراحل مختلف چرخه سلولی می‌شود.

سیکلین‌ها، کینازهای وابسته به سیکلین و مهارکننده‌های کینازهای وابسته به سیکلین. **چرخه سلولی توسط فعال‌کننده‌ها و مهارکننده‌های متعددی کنترل می‌شود.** پیشرفت آن توسط پروتئین‌هایی به نام سیکلین‌ها و آنزیم‌های مرتبط با سیکلین‌ها به نام کینازهای وابسته به سیکلین (CDK) تحریک می‌شود. CDKها با سیکلین‌های اختصاصی خود متصل شده و کمپلکس‌هایی تشکیل می‌دهند که توانایی فسفریله کردن سوبستراهای پروتئینی (مانند فعال‌کردن کینازها) را کسب می‌کنند که این رخداد باعث فعال‌کردن CDKها می‌شود (علت نامگذاری سیکلین‌ها این است که سطح آنها مدام در سلول بالا و پایین می‌رود) (شکل ۱۷-۶). CDKهای فعال شده سوبستراهای پروتئینی فراوانی را فسفریله می‌کنند که بنابراین باعث فعال‌کردن آنها در جهت پیشبرد چرخه سلولی می‌شوند. نکته مهم این است که فاکتورهای دیگری نیز البته با تأخیر فعال می‌شوند که منجر به تخریب سیکلین‌ها می‌گردند و بنابراین تجمع موقت سیکلین‌ها در سلول صورت می‌گیرد. بیش از ۱۵ نوع سیکلین کشف شده‌اند که انواع D، E، A و B به نظر می‌رسد در طول چرخه سلولی به طور متوالی فعال می‌شوند و به یک یا تعداد بیشتری از CDKها متصل می‌گردند. بنابراین چرخه سلولی مشابه یک مسیر دوی امدادی است که در آن هر مرحله



شکل ۱۷-۶. نقش سیکلین‌ها، CDKها و مهارکننده‌های CDK در تنظیم چرخه سلولی. *پیکان‌های سایه‌دار* مراحل چرخه سلولی را نشان می‌دهند که در طی آنها کمپلکس‌های CDK- سیکلین ویژه‌ای فعال می‌شوند. سیکلین CDK4-D، سیکلین CDK6-D و سیکلین CDK2-E عبور از مراحل بازرسی G1-S را تسریع می‌بخشد که این کار با فسفریلاسیون پروتئین RB (RB-P) صورت می‌گیرد. سیکلین CDK2-A و سیکلین CDK1-A در فاز S فعال هستند. سیکلین CDK1-B برای عبور از مرحله G_2 به M ضروری هستند. دو خانواده از مهارکننده‌های CDK می‌توانند فعالیت CDKها را مسدود کرده و پیشرفت چرخه سلولی را تسریع بخشند. مهارکننده‌های P15، P16، P18 و P19 بر روی سیکلین CDK4-D و سیکلین CDK6-D عمل می‌کنند. مهارکننده‌های خانوادهٔ دیگر شامل P21 و P27 و P57 می‌توانند تمام CDKها را مهار کنند.

توسط گروه مشخصی از کمپلکس‌های سیکلین- CDK تنظیم می‌شود و هر زمان که یک مجموعه از سیکلین- CDK این مسابقه را ترک می‌کند، مجموعه بعدی ادامه کار را به عهده می‌گیرد.

مکانیسم‌های محافظتی در چرخه سلولی قرار دارند که آسیب DNA یا کروموزوم را حس می‌کنند. این مکانیسم‌های حسگر، نقاط بازرسی کنترل کیفی را تشکیل می‌دهند که عملکرد آنها این است که اطمینان یابند که سلول‌های دچار نقص ژنتیکی در چرخه سلولی ادامه پیدا نکنند. بنابراین، نقاط بازرسی G1-S سلامت سلول و تمامیت DNA را قبل از اینکه اجزاء سلولی متعهد به تکثیر DNA و تقسیم سلولی شوند، پایش و کنترل می‌کنند. نقطه بازرسی G_2-M که بعد از آن قرار دارد، اطمینان می‌یابد که قبل از اینکه سلول واقعاً تقسیم پیدا کند، DNA به طور دقیق رونویسی شده است. وقتی که سلول‌ها اختلالات DNA را شناسایی کنند، نقاط بازرسی فوق فعال شده و پیشرفت چرخه سلولی را به تعویق می‌اندازند و مکانیسم‌های ترمیم DNA را فعال می‌کنند. اگر اختلال ژنتیکی آن قدر شدید باشد که قابل ترمیم نباشد، سلول‌ها یا دچار آپوپتوز می‌شوند و یا

وارد مرحلهٔ غیرتکثیری می‌شوند که مرحله پیری (خاموشی) نام دارد و عمدتاً از طریق مکانیسم‌های وابسته به P53 صورت می‌گیرد.

تقویت نقاط بازرسی چرخه سلولی بر عهدهٔ مهارکننده‌های *CDK* است (*CDKI*) که این کار را با تنظیم فعالیت کمپلکس CDK- سیکلین انجام می‌دهند. نقص در پروتئین‌های نقطه بازرسی CDKI به سلول‌های دچار DNA آسیب دیده این امکان را می‌دهد که تقسیم شوند و سلول‌های دختری جهش یافته ایجاد شوند که در معرض خطر تغییر شکل بدخیمی هستند. چندین نوع CDKI مختلف وجود دارند.

- یک خانواده از CDKIها از سه پروتئین به نام‌های P21، P27 و P57 تشکیل شده است که به صورت گسترده‌ای، مجموعه زیادی از CDKها را مهار می‌کند.
- گروه دیگری از CDKI اثر انتخابی روی سیکلین CDK4 و CDK6 دارند. این پروتئین‌ها P15، P16، P18 و P19 نام دارند.

یک موضوع مهم که به میزان مساوی در رشد و تقسیم سلول نقش دارد، بیوسنتز سایر اجزاء سلولی مورد نیاز برای ساختن دو سلول دختری مثل غشاها و ارگانل‌ها می‌باشد. بنابراین، وقتی که پیام‌رسانی گیرنده فاکتور رشد پیشرفت چرخه سلولی را تحریک می‌کند، همزمان وقایعی که تغییرات متابولیسم سلولی را پیش می‌برند را فعال کرده و باعث رشد سلول می‌گردد. سر دسته این وقایع اثر واربورگ نام دارد که با افزایش جذب سلولی گلوکز و گلوتامین، افزایش گلیکولیز و (به طور معکوس) کاهش فسفریلاسیون اکسیداتیو مشخص می‌گردد.

عدم تنظیم چرخه سلولی در سلول‌های سرطانی.

یکی از دو نقطه اصلی بازرسی چرخه سلولی، نقطهٔ G1-S است که به طور ویژه‌ای احتمالاً در سلول‌های سرطانی از دست می‌رود. هنگامی که سلول‌ها از نقطهٔ بازرسی G_1/S می‌گذرند، متعهد به تقسیم سلولی می‌گردند و بنابراین سلول‌های دچار این نقایص نقاط بازرسی دچار افزایش شدید تقسیم سلولی می‌شوند. در حقیقت، چنین به نظر می‌رسد که تمام سرطان‌ها دارای ضایعات ژنتیکی می‌باشند که نقطه بازرسی G_1/S را از کار می‌اندازند و موجب ورود مجدد سلول‌ها به صورت مداوم به مرحلهٔ S می‌گردند. بنابر دلایل نامشخص، ضایعات ژنتیکی خاصی از نظر شیوع در میان انواع تومورها بسیار متغیر هستند، اما در مجموع همهٔ آنها شامل دو گروه اصلی می‌باشند:

- **جهش‌های کسب عملکرد در *CDK4* یا سیکلین‌های *D*.** تغییراتی که بیان سیکلین D یا CDK4 را افزایش می‌دهند، ظاهراً یک پدیده شایع در تغییرات نئوپلاستیک هستند. ژن‌های سیکلین D در بسیاری سرطان‌ها، شامل سرطان پستان، مری، کبد و یک زیرمجموعه از لنفوم‌ها و تومورهای پلاسماسل، بیش از حد بیان می‌شوند. تقویت ژن CDK4 در ملانوم‌ها، سارکوم‌ها و گلیوبلاستوم‌ها رخ می‌دهد. جهش‌هایی که ژن‌های کدکنندهٔ سیکلین‌های B و E و سایر CDKها را تحت تأثیر قرار دهد هم رخ می‌دهند، ولی آنها بسیار ناشایع‌تر از مواردی هستند که بر ژن‌های کد کنندهٔ سیکلین D و CDK4 اثر می‌کنند.
- **جهش‌های حذف عملکرد در *CDKIs*.** در بسیاری از بدخیمی‌های انسانی، CDKIها که به عنوان سرکوبگر تومور عمل می‌کنند، غیرفعال می‌شوند. برای مثال جهش‌های رده‌های سلولی زایا (germline) در CDKN2A به عنوان ژن کدکنندهٔ مهارکنندهٔ CDK به نام P16، در برخی خانواده‌های مستعد به ملانوم وجود دارد و حذف یا خاموشی اپی‌ژنتیک اکتسابی CDKN2A در بسیاری از گلیوم‌ها، کارسینوم‌ها، سارکوم‌ها و لوکمی‌ها دیده می‌شود.
- جهش حذف عملکرد در RB (یک ژن سرکوبگر تومور) مکانیسم سرطانزایی دیگری است که نقطه بازرسی G1S را غیرفعال می‌کند.

نکته مهم نهایی در بحث سیگنال‌های تسهیل کننده رشد این است که افزایش تولید انکوپروتئین‌ها به خودی خود باعث تکثیر مستمر سلول‌های سرطانی نمی‌شود. دو مکانیزم داخل سلولی یعنی پیری سلولی و آپوپتوز وجود دارند، که با رشد سلول وابسته به انکوژن مخالفت می‌کنند. چنان که بعداً بحث می‌شود، ژن‌هایی که این دو مکانیزم مهاری را تنظیم می‌کنند باید از کار بیفتند تا به انکوژن‌ها اجازه فعالیت بدون مهار دهند.

عدم حساسیت به سیگنال‌های مهارکننده رشد: ژن‌های سرکوبگر تومور

هر چند انکوژن‌ها، پروتئین‌هایی را کدگذاری می‌کنند که رشد سلول را تحریک می‌کند. فرآورده‌های ژن‌های سرکوبگر تومور به مانند ترمزی برای توقف تکثیر سلولی می‌باشند. اختلال در این ژن‌ها، سلول‌ها را نسبت به مهار رشد،

مقاوم کرده و اثرات تحریک‌کنندهٔ رشد انکوژن‌ها را تقلید می‌کنند. در این بخش، دربارهٔ ژن‌های سرکوب‌گر تومور، فرآورده‌های آنها و مکانیسم‌های احتمالی که توسط آن، از دست‌رفتن عملکرد این ژن‌ها به رشد تنظیم نشده سلول‌ها کمک می‌کند، توضیح می‌دهیم.

در اصل، سیگنال‌های ضد رشد می‌توانند از تکثیر سلولی از طریق چندین مکانیسم مکمل یکدیگر جلوگیری کنند. سیگنال ممکن است موجب ورود سلول‌های در حال تقسیم به مرحله G_0 (خاموشی/ سکون) شود که تا زمانی که عوامل خارجی موجب ورود مجدد آنها به ذخیرهٔ تکثیری شوند، در آن مرحله باقی می‌مانند. برعکس، سلول‌ها ممکن است وارد ذخیرهٔ تمایز یافتهٔ پس از میتوز شوند و قدرت تکثیر خود را از دست دهند. حالت پیری غیرتکثیری[1] مکانیسم دیگری است که از رشد سلولی مستمر فرار می‌کند. به عنوان تلاش آخر، سلول‌ها ممکن است دچار مرگ برنامه‌ریزی شدهٔ ناشی از آپوپتوز شوند.

ژن *RB*: فرمانده[2] چرخه سلولی

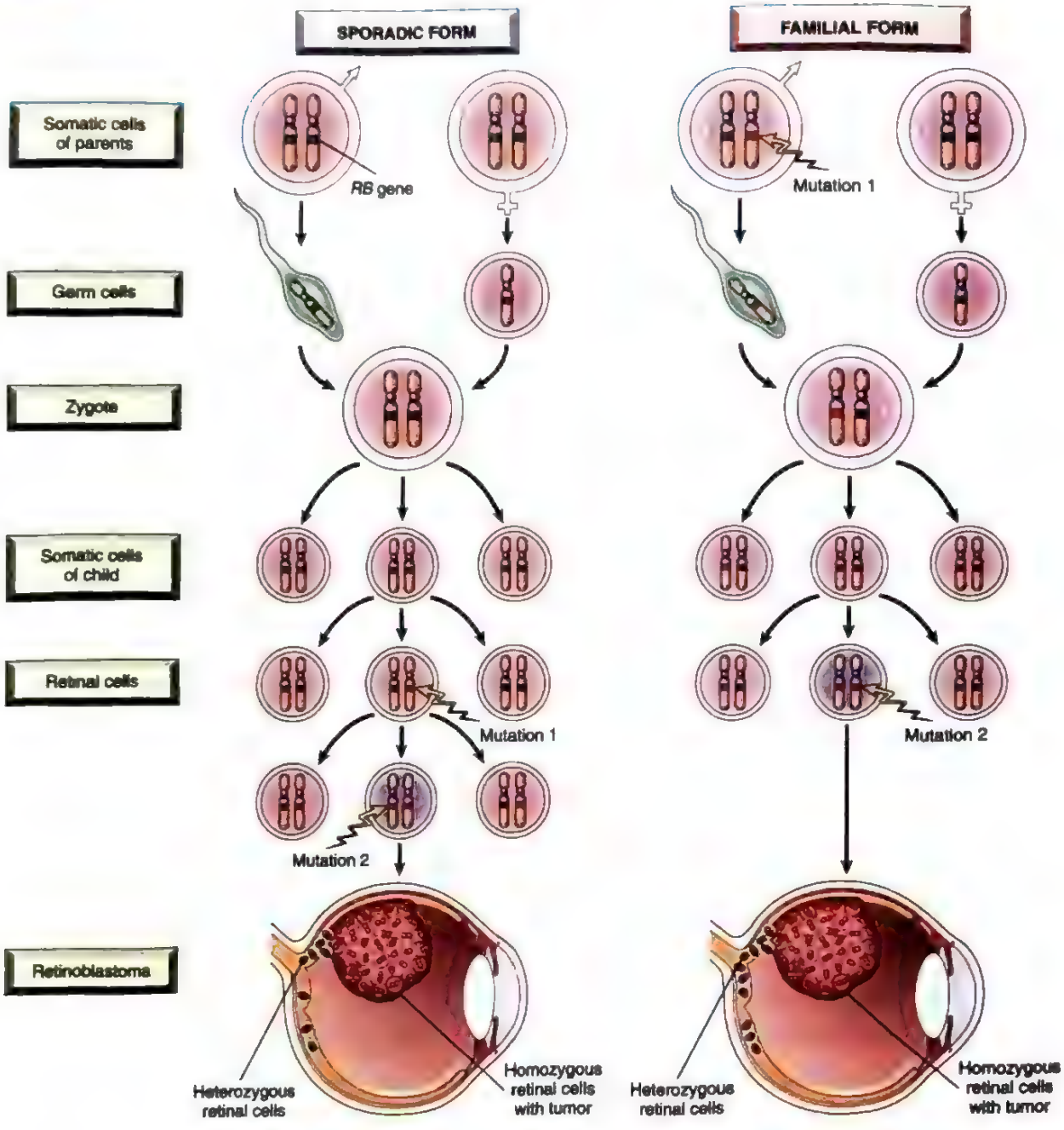
RB، یک تنظیم کنندهٔ منفی کلیدی چرخهٔ سلول است که به طور مستقیم یا غیرمستقیم در اکثر سرطان‌های انسانی غیرفعال می‌شود. ژن رتینوبلاستوم *(RB)* اولین ژن سرکوبگر تومور بوده است که کشف شد و اکنون به عنوان سر دستهٔ این خانواده از ژن‌های سرطانی می‌باشد. به مانند بسیاری از پیشرفت‌های پزشکی، کشف ژن‌های سرکوبگر سرطان با مطالعه یک بیماری نادر و در این مورد، رتینوبلاستوم که یک تومور ناشایع دوران کودکی است، تحقق یافته است. در حدود ۶۰درصد رتینوبلاستوم‌ها تک‌گیر بوده و بقیه آنها خانوادگی هستند، و استعداد ارثی ابتلا به تومور به صورت یک صفت اتوزومی غالب منتقل می‌گردد. نودسون (Knudson) در سال ۱۹۷۴، برای توجیه بروز تک‌گیر و خانوادگی یک تومور مشابه، فرضیه دو ضربه‌ای[3] را پیشنهاد نمود، که با استفاده از اصطلاحات مولکولی آن را می‌توان به صورت‌های زیر بیان نمود:

- هر دو آلل طبیعی لوکوس *RB*، برای ایجاد رتینوبلاستوم باید غیرفعال شوند (دو ضربه) (شکل ۱۸-۶).
- در موارد خانوادگی، کودکان یک کپی ناقص از ژن *RB* را در ردهٔ زایا به ارث می‌برند و کپی دیگر طبیعی است. وقتی که ژن RB طبیعی در رتینوبلاست‌ها به دلیل جهش سوماتیک فاقد عملکرد شود، رتینوبلاستوم ایجاد می‌گردد. به دلیل این که در خانواده‌های دچار رتینوبلاستوم خانوادگی فقط یک جهش ردهٔ زایا برای انتقال خطر بیماری کافی است، انتقال خانوادگی این بیماری از یک الگوی وراثتی اتوزوم غالب پیروی می‌کند.
- در موارد تک‌گیر، هر دو آلل طبیعی *RB* در یکی از رتینوبلاست‌ها به دلیل جهش سوماتیک از بین می‌روند. نتیجه نهایی این حالت مثل حالت پیشین است: یک سلول شبکیه که هر دو نسخهٔ طبیعی ژن RB را از دست داده است، سرطانی می‌گردد. از آنجا که هر دو آلل بایستی غیرفعال شوند، ماهیت جهش به صورت مغلوب است (برخلاف انکوژن‌ها که همانگونه که ذکر شد، به صورت غالب می‌باشند، چرا که یک جهش آللی منفرد برای ایجاد تغییر شکل سلولی کافی است).

اگر چه از بین‌رفتن ژن‌های طبیعی RB در ابتدا در رتینوبلاستوم کشف گردیده است، اکنون مشخص شده است که از بین‌رفتن هر دو آلل این ژن در چندین تومور تک‌گیر مختلف از قبیل استئوسارکوم، سرطان پستان، سرطان سلول کوچک ریه و سرطان مثانه، یافتهٔ نسبتاً شایعی است. بیماران مبتلا به رتینوبلاستوم خانوادگی، هم چنین در معرض خطر بسیار افزایش یافته‌ای جهت ابتلا به سایر سرطان‌های خاص به ویژه استئوسارکوم هستند.

عملکرد پروتئین RB تنظیم نقطه بازرسی G1/S است که سلول‌ها باید قبل از آغاز رونویسی DNA از آن عبور کنند. همان‌گونه که قبلاً ذکر شد، انتقال از G1 به S یک نقطه بازرسی بسیار مهم در "ساعت" چرخهٔ سلولی می‌باشد. در فاز G1، سیگنال‌های مختلفی با هم یکی می‌شوند تا تعیین کنند که آیا سلول باید در طول چرخه سلولی پیش برود و تقسیم شود یا چرخهٔ سلولی را ترک کند و تمایز یابد. محصول ژن *RB*، پروتئین RB که به صورت متصل به DNA است، به عنوان نقطهٔ انسجام این سیگنال‌های مختلف می‌باشد که در نهایت با تغییر وضعیت فسفوریلاسیون RB عمل می‌کند. به طور خاصی، سیگنال‌هایی که پیشرفت چرخهٔ سلولی را القا می‌کنند منجر به فسفوریلاسیون و غیرفعال کردن RB می‌شوند، در حالی که سیگنال‌هایی که موجب توقف پیشرفت چرخهٔ سلولی می‌شوند، توسط حفظ RB در یک وضعیت هیپوفسفریله فعال، عمل می‌کنند.

1- Nonreplicative senescence
2- Governer
3- Two-hit hypothesis



شکل ۱۸-۶. پاتوژنز رتینوبلاستوم. از دست رفتن دو جایگاه RB روی کروموزوم 13q14 باعث تکثیر نئوپلاستیک سلول‌های شبکیه می‌گردد. در شکل تک‌گیر، هر دو جهش در جایگاه RB در سلول‌های شبکیه مبتلا به تومور به صورت اکتسابی ایجاد می‌گردد. در شکل خانوادگی آن، همه سلول‌های سوماتیک یک ژن RB جهش یافته را از یک والد ناقل به ارث می‌برند و در نتیجه، تنها یک جهش دیگر در RB در سلول شبکیه‌ای برای از دست رفتن کامل عملکرد RB لازم است. بنابراین در شکل تک‌گیر، در تمام سلول‌های سوماتیک از جمله سلول شبکیه از ابتدا دو نسخه دارای عملکرد RB (سلول‌های سبز) دارند و در شکل خانوادگی تمام سلول‌های سوماتیک از جمله سلول‌های شبکیه غیر تغییر شکل یافته فقط یک نسخه عملکردی از RB دارند (سلول‌های قرمز - سبز).

برای فهم نقش حیاتی RB در چرخه سلولی، باید مکانیسم‌های انتقال مرحلهٔ G_1/S را مرور نماییم.

- آغاز رونویسی *DNA* (فاز *S*) به فعالیت مجموعهٔ *CDK2*/ سیکلین *E* نیاز دارد و بیان سیکلین E وابسته به خانواده E2F از عوامل رونویسی می‌باشد. در اوایل G1، RB به شکل فعال هیپوفسفریلهٔ خود می‌باشد و با متصل‌شدن و مهار عملکرد خانواده E2F از عوامل رونویسی، حداقل از طریق دو مسیر، رونویسی با واسطه

E2F را متوقف می‌نماید (شکل ۱۹-۶). اول این که باعث جدا نگه داشتن E2F و ممانعت از تعامل آن با سایر فعال‌کننده‌های رونویسی می‌گردد و دوم این که، RB آنزیم‌هایی مثل هیستون داستیلاز و هیستون متیل ترانسفراز را فرا می‌خواند که کروماتین ژن‌هایی مثل سیکلین E را تغییر می‌دهد و مانع از حساسیت آنها به فاکتورهای E2F می‌شود.

- **اثر مهاری ژن *RB* توسط پیام‌های میتوژن که باعث هایپرفسفوریلاسیون *RB* می‌شوند، مغلوب می‌شود.** سیگنال عوامل رشد منجر به بیان سیکلین D و تشکیل مجموعهٔ سیکلین D-CDK4/6 می‌گردد. تأثیرات میتوژن فوق توسط ورودی سیگنال‌هایی مثل TGF-α و P53 مهار می‌شود که باعث تنظیم افزایشی CDKIهایی مثل P16 می‌شوند. اگر محرک پیش‌رشدی قویتر باشد، مجموعه‌های سیکلین D-CDK4/6 پروتئین RB را فسفریله کرده، آن را غیرفعال نموده و E_2F را جهت القا رونویسی ژن‌های هدف از قبیل سیکلین E آزاد می‌کند. سپس مجموعه‌های سیکلین CDK/E باعث تحریک رونویسی DNA و پیشرفت چرخهٔ سلولی می‌گردند. با ورود سلول‌ها به مرحله S، آنها بدون نیاز به تحریک اضافی عوامل رشد، متعهد به تقسیم می‌گردند. با آغاز مرحله M، گروه‌های فسفات توسط فسفاتاز سلولی از RB برداشته شده و شکل هیپوفسفریله و فعال RB دوباره تولید می‌گردد.

با توجه به نقش مرکزی RB در کنترل چرخه سلولی، ممکن است این سؤال جالب پیش آید که چرا در تمام سرطان‌ها، RB دچار جهش نمی‌گردد. در حقیقت، جهش در سایر ژن‌های کنترل‌کنندهٔ فسفریلاسیون RB، می‌تواند همان اثر از دست‌دادن RB را تقلید کند. این ژن‌ها در بسیاری از سرطان‌ها که ژن RB طبیعی به نظر می‌رسد، جهش یافته‌اند. به عنوان مثال، فعال‌شدن CDK4 یا بیان بیش از حد سیکلین D در اثر جهش، با تسهیل فسفریلاسیون و غیر فعال‌شدن RB، باعث تکثیر سلولی می‌گردد. در واقع، در بسیاری از تومورها، تقویت یا جابجایی ژن سیکلین D، منجر به بیان بیش از حد سیکلین D می‌گردد. غیر فعال‌شدن ژن‌های کدکنندهٔ CDKIها ناشی از جهش، موجب پیشبرد چرخه تکثیر سلولی می‌شوند که این کار از طریق برداشت ترمزهای مهم بر روی فعالیت سیکلین/ CDK انجام می‌گردد. همان طور که در بالا ذکر شد، ژن *CDKN2A* که مهارکننده CDK به نام P16 را کد می‌کند، یک هدف بسیار شایع برای حذف یا غیر فعال‌شدن ناشی از جهش، در جریان تومورهای انسان می‌باشد. مشهود است که CDKN2A به عنوان یک ژن سرکوبگر تومور عمل می‌کند.

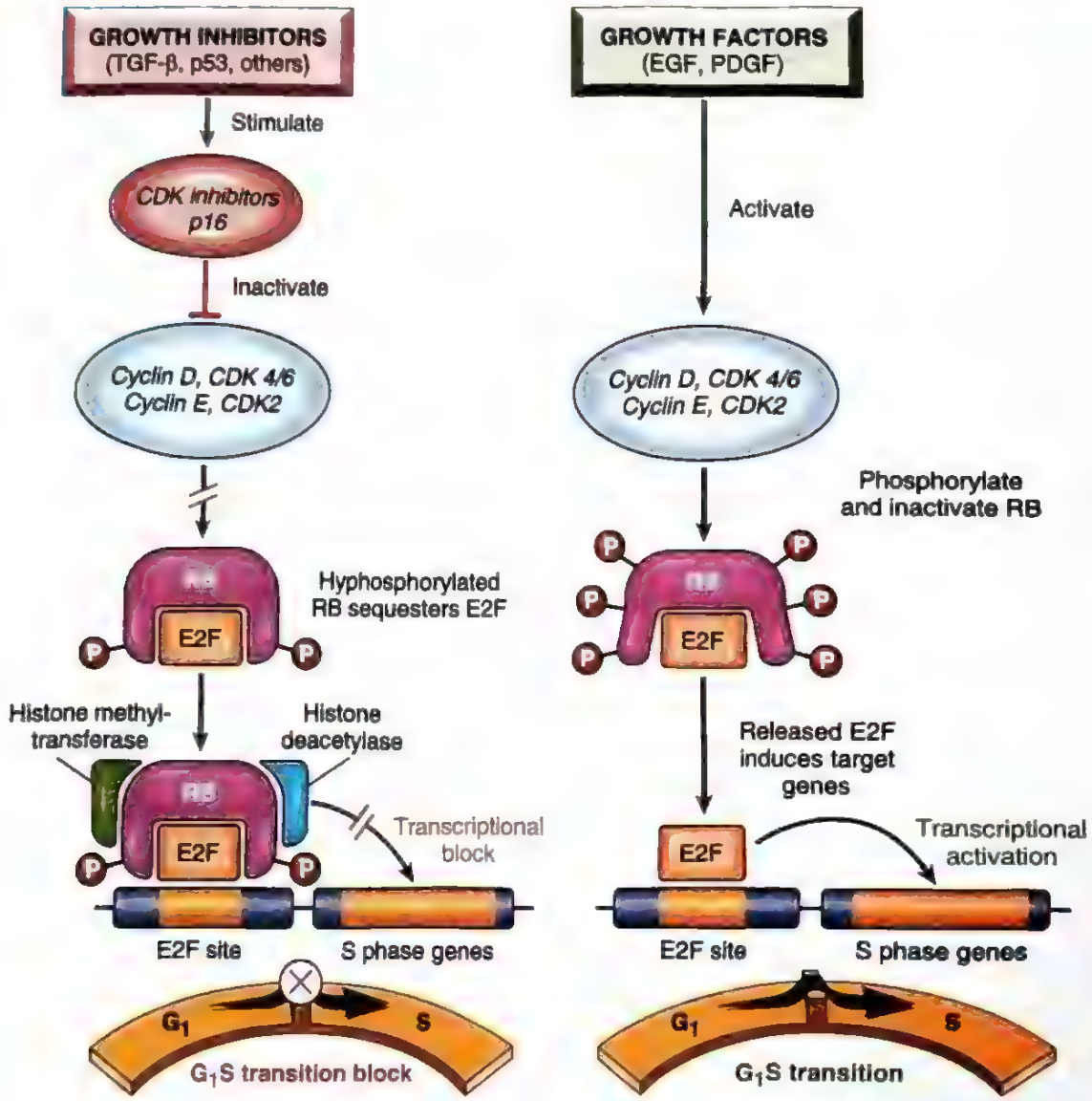
از این بحث، این نتیجه به دست می‌آید که از دست‌رفتن کنترل طبیعی چرخهٔ سلولی در تغییر شکل بدخیم نقش اصلی داشته و حداقل یکی از چهار تنظیم‌کنندهٔ کلیدی چرخه سلولی (P16، سیکلین D، CDK4 و RB) در بیشتر سرطان‌های انسانی، جهش پیدا می‌کنند. به علاوه، در سرطان‌های ناشی از ویروس‌های انکوژن خاص (در ادامه بحث می‌شود)، این امر از طریق هدف قرار دادن مستقیم RB توسط پروتئین‌های ویروسی محقق می‌شود. برای مثال، پروتئین E7 پاپیلوماویروس انسانی (HPV)، به شکل هیپوفسفریلهٔ RB متصل می‌گردد و از مهارکردن عوامل رونویسی E2F توسط RB جلوگیری می‌کند. بنابراین، عملکرد RB، حذف شده و به سلول‌ها اجازه رشد کنترل‌نشده می‌دهد.

ژن *TP53*: نگهبان ژنوم

ژن *TP53* ژن سرکوبگر تومور کد کنندهٔ پروتئین P53 و شایع‌ترین ژن جهش یافته در سرطان‌های انسانی می‌باشد. پروتئین P53 یک فاکتور رونویسی است که از طریق سه مکانیسم مرتبط با هم، تغییر شکل بدخیم را خنثی می‌کند: فعال‌کردن توقف موقت در چرخهٔ سلولی (که سکون[1] نامیده می‌شود)، القا توقف دائمی چرخهٔ سلولی (که پیری نامیده می‌شود) یا به کارانداختن مرگ برنامه‌ریزی شدهٔ سلول (که آپوپتوز نامیده می‌شود). اگر RB، سیگنال‌های خارجی را حس می‌کند، P53 می‌تواند به عنوان یک پایشگر استرس داخلی سلولی در نظر گرفته شود که سلول‌های دچار استرس را به سمت یکی از این سه مسیر فوق هدایت می‌کند.

P53 بر اثر استرس‌هایی مثل آسیب DNA فعال شده و با ایجاد توقف G1 و القاء بیان ژن‌های ترمیم کننده DNA، ترمیم DNA را تحریک می‌کند. سلول دارای DNA آسیب دیده که قابل ترمیم نباشد، توسط P53 وارد مرحله پیری یا آپوپتوز می‌شود (شکل ۲۰-۶). P53 با کنترل پاسخ‌های آسیب DNA نقش مرکزی در حفظ تمامیت ژنوم ایفا می‌کند. با توجه به این عملکردها، P53 نگهبان ژنوم نام گرفته است. پاسخ‌های وابسته به P53 توسط انواعی از استرس‌ها علاوه بر آسیب

1- Quiescence



شکل ۱۹-۶. نقش RB در تنظیم نقطه بازرسی G1→S در چرخهٔ سلولی. مهارکننده‌های رشد مانند TGF-β و P53 سنتز مهارکننده‌های CDK را تحریک می‌کنند که برای نگه داشتن RB در وضعیت هایپوفسفریله عمل می‌کنند. RB هیپوفسفریله که با عوامل رونویسی E2F به صورت کمپلکس در آمده، به DNA اتصال یافته و عوامل بازآرایی کروماتین (هیستون داستیلاز و هیستون متیل ترانسفراز) را فرا خوانده و رونویسی‌ژن‌هایی را که محصولات آنها برای مرحلهٔ S چرخه سلولی ضروری است، مهار می‌کند. برعکس، فاکتورهای رشد به گیرنده‌هایی متصل می‌شوند که پیام‌هایی را انتقال می‌دهند که باعث فعال‌شدن کمپلکس سیکلین CDK می‌گردد. زمانی که RB توسط کمپلکس‌های سیکلین CDK4/D، سیکلین CDK6/D و سیکلین CDK2/E فسفریله می‌گردد، E2F را رها می‌کند. سپس، E2F رونویسی ژن‌های مرحلهٔ S را فعال می‌کند. تقریباً همه سلول‌های سرطانی به دلیل جهش در یکی از ژن‌هایی که فسفریلاسیون RB را تنظیم می‌کنند، در تنظیم نقطه بازرسی G1→S اختلال نشان می‌دهند. این ژن‌ها RB، CDK4، سیکلین D و CDKN2A[P16] می‌باشند. EGF، فاکتور رشد اپیدرمی، PDGF، فاکتور رشد مشتق از پلاکت، TGF-B، فاکتور رشد تغییر شکل B.

DNA، شامل آنوکسی و فعالیت نامتناسب محرک‌های پیش‌رشدی (مثل فعالیت کنترل نشده MYC یا RAS) تحریک می‌شود.

در سلول‌های سالم بدون استرس، P53 نیمه عمر کوتاهی (۲۰ دقیقه) دارد، که به علت ارتباط آن با MDM2، پروتئینی که P53 را هدف تخریب قرار می‌دهد، می‌باشد. هر زمان که سلول تحت استرس قرار می‌گیرد (مثلاً وقتی که آسیبی به DNA آن

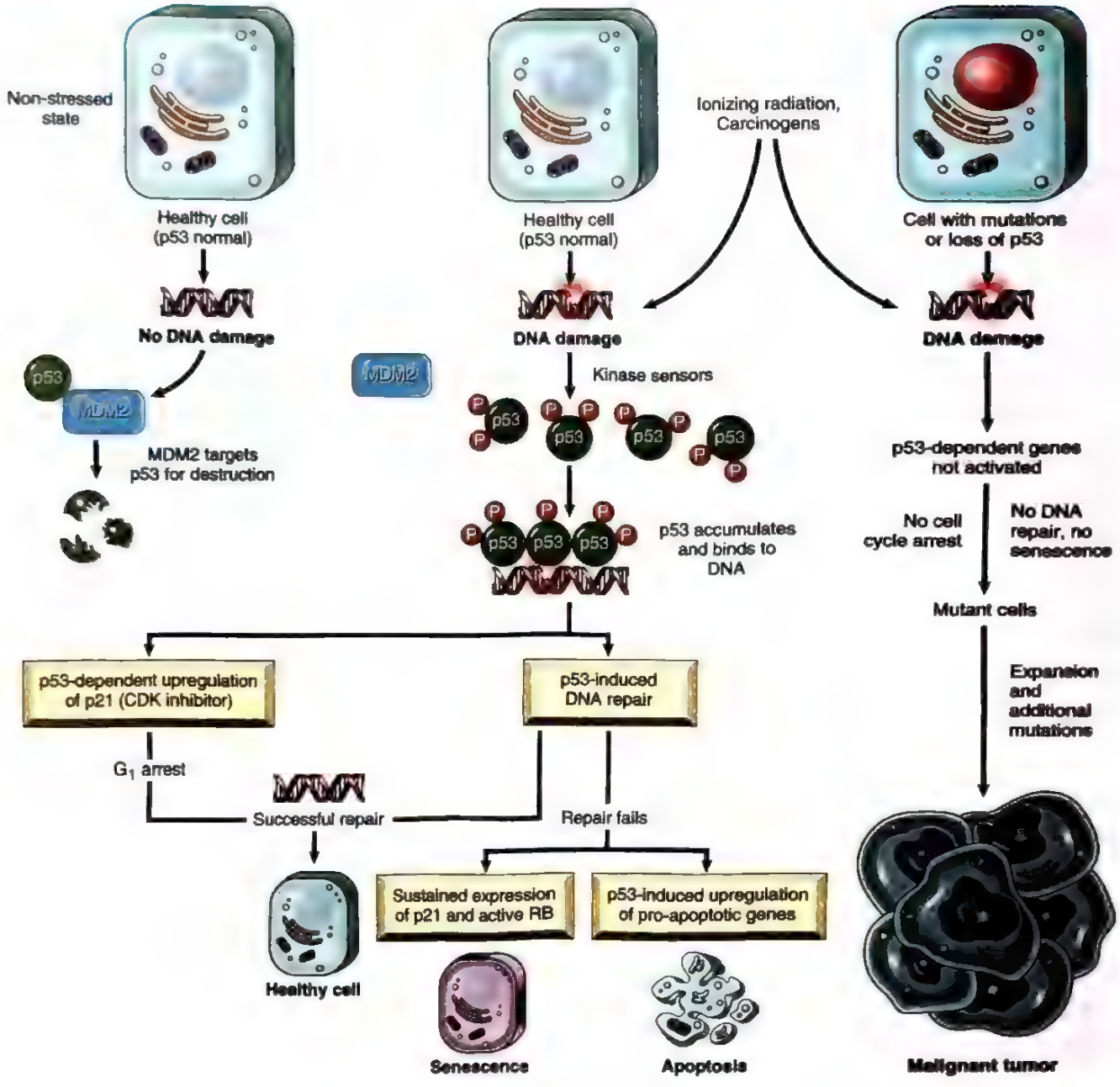
وارد می‌گردد)، "حسگرها[1]" شامل پروتئین‌کینازهایی مثل ATM (آتاکسی تلانژکتازی جهش یافته) فعال می‌شوند. این حس‌گرهای فعال‌شده تغییرات بعد از ترجمه را در P53 تسریع می‌کنند که آن را از قید MDM2 رها کرده و نیمه عمر آن را افزایش می‌دهد و توانایی آن را برای تحریک رونویسی ژن‌های هدف بالا می‌برد. صدها ژن که رونویسی آنها توسط P53 القا می‌گردد، وجود دارند. این ژن‌ها تغییر شکل نئوپلاستیک را به وسیله سه مکانیزم مهار می‌کنند:

- **توقف چرخه سلول با واسطهٔ *P53* در پاسخ به آسیب *DNA*** (شکل ۲۰-۶). این مسئله در انتهای مرحله G_1 رخ داده و عمدتاً بر اثر رونویسی وابسته به P53 از ژن *CDKN1A* که پروتئین P21 CDK1 را کدگذاری می‌کند انجام می‌شود. پروتئین P21، کمپلکس‌های سیکلین - CDK را مهار کرده و از فسفریلاسیون RB ممانعت می‌نماید، در نتیجه سلول‌ها را در مرحله G_1 متوقف می‌کند. چنین توقفی در چرخه سلولی به خاطر اینکه به سلول "زمان تنفس" می‌دهد تا آسیب DNA را ترمیم کند، خوشایند است. پروتئین P53 همچنین بیان ژن‌های ترمیم کنندهٔ آسیب DNA را القا می‌کند. اگر آسیب DNA با موفقیت ترمیم شود، P53 رونویسی MDM2 را افزایش می‌دهد که باعث تخریب P53 می‌شود و توقف چرخه سلولی را آزاد می‌نماید. اگر آسیب نتواند ترمیم شود، سلول ممکن است وارد پیری القاشده توسط P53 یا آپوپتوز القا شده توسط P53 شود.
- **پیری القاشده توسط *P53* یک توقف دائمی چرخه سلول است** که توسط تغییرات خاصی در ریخت‌شناسی و بیان ژن مشخص می‌شود که آن را از حالت سکون یا توقف برگشت‌پذیر چرخه سلول متمایز می‌کند. پیری، به فعال‌شدن P53 و/ یا Rb و بیان CDKIها، نیاز دارد. مکانیزم‌های پیری نامشخص است ولی به نظر می‌رسد تغییرات کلی کروماتین را درگیر می‌کند، که به طور شدید و دائمی بیان ژن را تغییر می‌دهد.
- **آپوپتوز القاشده توسط *P53* در سلول‌هایی با آسیب برگشت‌ناپذیر *DNA*** سلول‌ها را در برابر تغییر شکل نئوپلاستیک محافظت می‌کند که این مسیر توسط افزایش بیان چندین ژن پیش‌آپوپتوزی (که بعداً توضیح داده خواهد شد) حاصل می‌شود.

به طور خلاصه، P53 توسط استرس‌هایی مانند آسیب DNA، فعال شده و از طریق توقف G_1 و القای بیان ژن‌های ترمیم DNA، به ترمیم DNA کمک می‌کند. یک سلول با DNA آسیب دیده که نمی‌تواند ترمیم شود توسط P53، وارد مرحلهٔ پیری و یا آپوپتوز می‌شود (شکل ۲۰-۶). با از دست‌دادن عملکرد نگهبان P53 طبیعی، آسیب DNA ترمیم نشده باقی می‌ماند، جهش‌ها در سلول‌های تقسیم شده تثبیت می‌شود، و سلول در یک مسیر یکطرفه به سمت تغییر شکل بدخیمی قرار می‌گیرد.

با توجه به این حقیقت که اغلب سرطان‌های انسانی در این ژن جهش دارند و بقیه نئوپلاسم‌های بدخیم نیز غالباً نقایصی در ژن‌های بالادست یا پایین‌دست ژن *TP53* دارند که عملکرد آن را مختل می‌کند، اهمیت *TP53* در کنترل کارسینوژنز، مورد تصدیق قرار می‌گیرد. در تقریباً همهٔ انواع سرطان، از جمله کارسینوم‌های ریه، کولون و پستان (که سه علت اصلی مرگ ناشی از سرطان هستند) ناهنجاری‌های ژن *TP53* به شکل دو آللی پیدا می‌شود. در اکثر موارد، جهش‌های تأثیرگذار در هر دو آلل *TP53* در سلول‌های سوماتیک به صورت اکتسابی ایجاد می‌گردد. در تومورهای دیگر مانند سارکوم‌های خاصی، ژن *TP53* سالم است، اما عملکرد P53 به دلیل تقویت و بیان بیش از حد ژن *MDM2* که یک مهارکنندهٔ قوی P53 را کد می‌کند از دست می‌رود. در موارد کمتر شایعی، بعضی افراد یک آلل جهش یافته *TP53* را به ارث می‌برند که این بیماری سندرم لی - فرومنی *(Li-Fraumeni)* نامیده می‌شود. وراثت یک آلل جهش یافته در TP53، همانند موارد رتینوبلاستوم خانوادگی، افراد را مستعد ایجاد تومورهای بدخیم می‌کند. چرا که فقط یک ضربهٔ اضافی دیگر برای غیر فعال‌کردن آلل طبیعی دوم لازم است. بیماران مبتلا به سندرم لی - فرومنی *(Li-Fraumeni syndrome)*، در مقایسه با جمعیت عمومی، تا قبل از سن ۵۰ سالگی با افزایش قابل توجهی در احتمال ابتلا به تومورهای بدخیم مواجه می‌باشند. طیف تومورهایی که در بیماران مبتلا به سندرم لی فرومنی ایجاد می‌شود، در مقایسه با بیمارانی که یک آلل جهش یافته RB را به ارث می‌برند، بسیار متنوع‌تر است. شایع‌ترین این تومورها، سارکوم‌ها، سرطان پستان، لوسمی، تومور مغزی و کارسینوم‌های کورتکس آدرنال هستند. تومورهایی که بیماران مبتلا به سندرم لی - فرومنی را مبتلا می‌کند، در قیاس با

1- Sensor



شکل ۲۰-۶. نقش P53 در حفظ تمامیت ژنوم. سطح پروتئین P53 در سلول‌های سالم بدون استرس کم است، چراکه عملکرد فاکتورهایی مثل MDM2 یک کمپلکس تشکیل می‌دهد که P53 را تجزیه می‌کند *(پانل سمت چپ)* وقتی سلول‌های سالم دچار آسیب DNA شوند *(پانل وسط)* کینازهایی که در مسیر آسیب DNA را حس کنند باعث فسفوریلاسیون P53 می‌شوند و آن را از تجزیه حفظ می‌کنند و باعث تجمع آن می‌شوند. این امر باعث توقف چرخه سلولی در مرحلهٔ G_1 و القاء ترمیم DNA می‌گردد. ترمیم موفقیت‌آمیز DNA به سلول‌ها اجازه می‌دهد که در چرخهٔ سلولی پیش بروند؛ اگر ترمیم DNA شکست بخورد، P53 آپوپتوز یا پیری سلولی را به کار می‌اندازد. آسیب DNA در سلول‌هایی که P53 وجود ندارد *(پانل راست)*، باعث القا وقفه در چرخه سلولی و ترمیم DNA نمی‌گردد و سلول‌هایی که از لحاظ ژنتیکی آسیب دیده‌اند، تکثیر یافته و نهایتاً به نئوپلاسم‌های بدخیم تبدیل می‌گردند.

تومورهای تک‌گیر، در سن پایین‌تر روی داده و ممکن است افراد مبتلا، تومورهای اولیه متعددی داشته باشند که این خصوصیت شایع سندرم‌های سرطان خانوادگی می‌باشد.

همانند پروتئین RB، ممکن است P53 طبیعی هم توسط انواع خاصی از ویروس‌های DNAدار انکوژن، غیرفعال گردد. به ویـژه، پـروتئین‌های کـد شـده تـوسط HPVهـای انکـوژن و

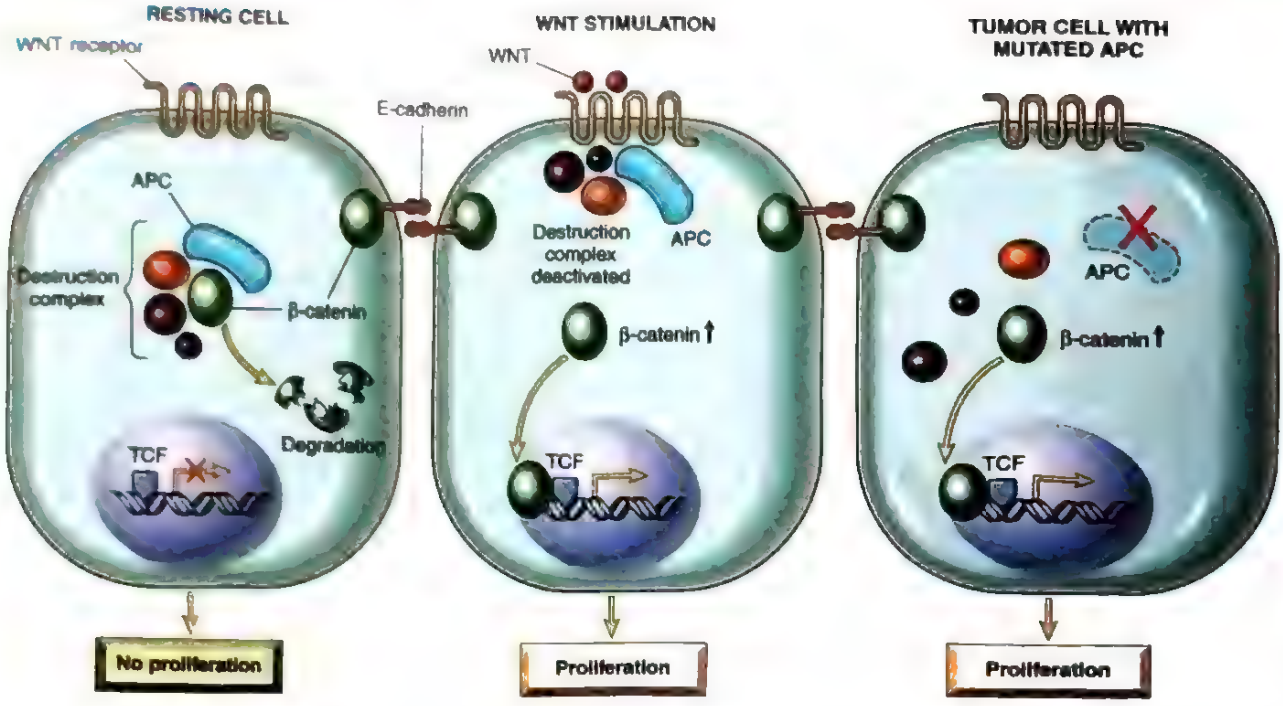
ویروس‌های پولیومای خاص می‌توانند به P53 طبیعی اتصال پیدا کرده و فعالیت‌های حفاظتی آن را خنثی کنند. بنابراین، ویروس‌های DNAدار تغییر شکل دهنده، می‌توانند دو نوع از شناخته‌شده‌ترین ژن‌های سرکوب‌گر تومور یعنی RB و P53 را سرنگون سازند.

سایر مهارکننده‌های رشد

اجزاء متعددی در مسیرهای پیام‌رسانی، رشد سلولی را مهار می‌کنند و جای تعجب نیست که بعضی از این فاکتورها به عنوان سرکوبگر تومور عمل می‌کنند. در میان مهم‌ترین آنها موارد زیر می‌باشند:

- **مسیر عامل رشد تغیر شکل‌دهنده بتا (*TGF-β*).** هر چند TGF-β به عنوان یک عامل رشد سلول‌های سرطانی در محیط آزمایشگاهی شناخته شده، اما در بسیاری از سلول‌های طبیعی اپی‌تلیال، اندوتلیال و هماتوپویتیک به عنوان مهارکنندهٔ قوی تکثیر سلولی مطرح می‌باشد. اتصال TGF-β به گیرندهٔ آن منجر به فعال‌کردن رونویسی CDKIهای سرکوبگر رشد، و نیز غیر فعال‌شدن رونویسی ژن‌های پیش‌برندهٔ رشد مثل *MYC* و *CDK4* می‌گردد. در بسیاری از اشکال سرطان، اثرات مهارکنندگی رشد مسیرهای TGF-β، در نتیجه جهش مؤثر بر مسیر پیام‌رسانی TGF-β اختلال پیدا می‌کنند. در سرطان‌های کولون، معده و اندومتر، جهش‌های مؤثر بر گیرندهٔ TGF-β مشاهده می‌گردد. در حالی که در سرطان پانکراس، جهش غیرفعال کننده پروتئین درگیر در پیام‌رسانی TGF-β شایع می‌باشد. TGF-β همچنین فعالیت سیستم ایمنی میزبان را سرکوب کرده و روند آنژیوژنز را تسریع می‌کند که هر دو این موارد باعث پیشبرد فرآیند سرطانزایی می‌شوند. بنابراین، مسیر TGF-β می‌تواند عملکردی در جلوگیری یا پیش‌برد رشد تومور، داشته باشد. در حقیقت، در بسیاری از تومورهای پیشرفته، سیگنال TGF-β تبدیل اپی‌تلیال به مزانشیم (EMT) را که فرایندی در جهت افزایش مهاجرت، تهاجم و متاستاز است، فعال می‌کند که در ادامه بحث می‌شود.
- *E-cadherin* و *NF-2*. وقتی سلول‌های سرطانی در محیط کشت در آزمایشگاه، در حال رشد هستند، **تکثیر حتی زمانی که با یکدیگر تماس پیدا کنند مهار نمی‌شود.** این امر در تضاد آشکار با سلول‌های طبیعی است، چرا که در آنها وقتی که سلول‌ها ردیف‌های تک‌لایه‌ای به هم پیوسته تشکیل دهند، فرآیند تکثیر متوقف می‌شود. کادهرین *E* (*E* به معنای اپی‌تلیال) مولکول واسطه اتصال سلول به سلول در لایه‌های اپی‌تلیالی است. دو مکانیسم در ارتباط با چگونگی حفظ مهار تماسی توسط E کادهرین مطرح شده است: یک مکانیزم توسط محصول ژن سرکوبگر تومور *NF2* ایجاد می‌گردد. محصول آن، نوروفیبرومین ۲، و یا مرلین[1] نامیده می‌شود، در مسیر پیام‌رسانی پایین‌دست کادهرین E قرار گرفته و مهار تماسی ایجاد شده توسط کادهرین E را تسهیل می‌کند. از دست‌دادن هموزیگوت *NF2* به عنوان یک علت تشکیل تومورهای عصبی خاصی شناخته شده است و جهش‌های *NF2* در رده سلولی زایا مرتبط با وضعیت ارثی مستعد به تومور به نام نوروفیبروماتوز نوع ۲ می‌باشند. مکانیزم دوم که توسط آن E کادهرین مهار تماسی را تنظیم می‌کند، شامل توانایی‌اش در اتصال به β کاتنین است که یک جزء کلیدی مسیر ارسال پیام WNT است (که در زیر توضیح داده می‌شود) که دارای نقش‌های بسیاری در تنظیم ریخت‌شناسی و آرایش سلول‌های اپی‌تلیال پوشاننده ارگان‌ها مثلاً در روده‌ها می‌باشد.
- *APC*. *APC* یک تنظیم کننده منفی مسیر پیام‌رسانی *WNT* است. جهش حذف عملکرد در ژن APC (پولیپ‌های آدنوماتوز کولون) عامل بیماری نادر ارثی پولیپ‌های متعدد خانوادگی (FAP) می‌باشد که در آن وقوع پولیپ‌های فراوان آدنوماتوز در کولون رخ می‌دهد و در نهایت باعث ایجاد کارسینوم می‌شود. جهش‌های *APC* در ۷۰ تا ۸۰ درصد موارد تک‌گیر سرطان کولون نیز دیده می‌شوند که این مسأله نشانهٔ اهمیت حذف APC در این نوع سرطان می‌باشد (فصل ۱۳). APC یک پروتئین سیتوپلاسمی را کدگذاری می‌کند که عملکرد اصلی آن القای تخریب فاکتور رونویسی β کاتنین است که دارای عملکردهای بسیاری می‌باشد. علاوه بر اتصال به E کادهرین، β کاتنین همچنین جزء مهمی از مسیر پیام‌رسانی WNT می‌باشد (در شکل ۲۱-۶ به نمایش در آمده است). WNTها فاکتورهایی محلول هستند که به گیرنده WNT متصل می‌شوند و به نوبهٔ خود سیگنال‌هایی را تولید می‌کنند که از تجزیه بتاکاتنین با واسطهٔ APC جلوگیری می‌کند، با از دست‌دادن APC (مثلاً در سرطان‌های کولون) از تجزیهٔ

1- Merlin



شکل ۲۱-۶. A-C. نقش APC در تنظیم پایداری و عملکرد بتا -کاتنین. APC و بتا -کاتنین اجزای مسیر پیام‌رسانی WNT می‌باشند. در سلول‌های در حال استراحت (که در معرض WNT نیستند) بتا -کاتنین یک کمپلکس ماکرومولکولی را تشکیل می‌دهد که حاوی پروتئین APC است. این کمپلکس باعث تخریب بتا -کاتنین شده و سطوح داخل سلولی بتا -کاتنین پایین می‌آید. وقتی سلول‌ها توسط مولکول‌های WNT ترشح شده تحریک می‌گردند، کمپلکس تخریبی غیرفعال می‌گردد، تجزیهٔ بتاکاتنین اتفاق نیفتاده و سطوح سیتوپلاسمی آن افزایش پیدا می‌کند. بتا -کاتنین به هسته انتقال پیدا کرده و در آن جا به TCF که یک عامل رونویسی است و چندین ژن درگیر در تکثیر سلولی را فعال می‌کند متصل می‌گردد. وقتی APC جهش پیدا می‌کند یا وجود ندارد، تخریب بتاکاتنین روی نمی‌دهد و سلول‌ها طوری رفتار می‌کنند که انگار به طور ثابت تحت تحریک مسیر WNT قرار دارند که این امر منجر به رشد غیرطبیعی و تکثیر سلولی می‌گردد. TCF: فاکتور سلول T (یک نام‌گذاری اشتباه است چراکه این فاکتور در اکثر سلول‌ها بیان می‌شود).

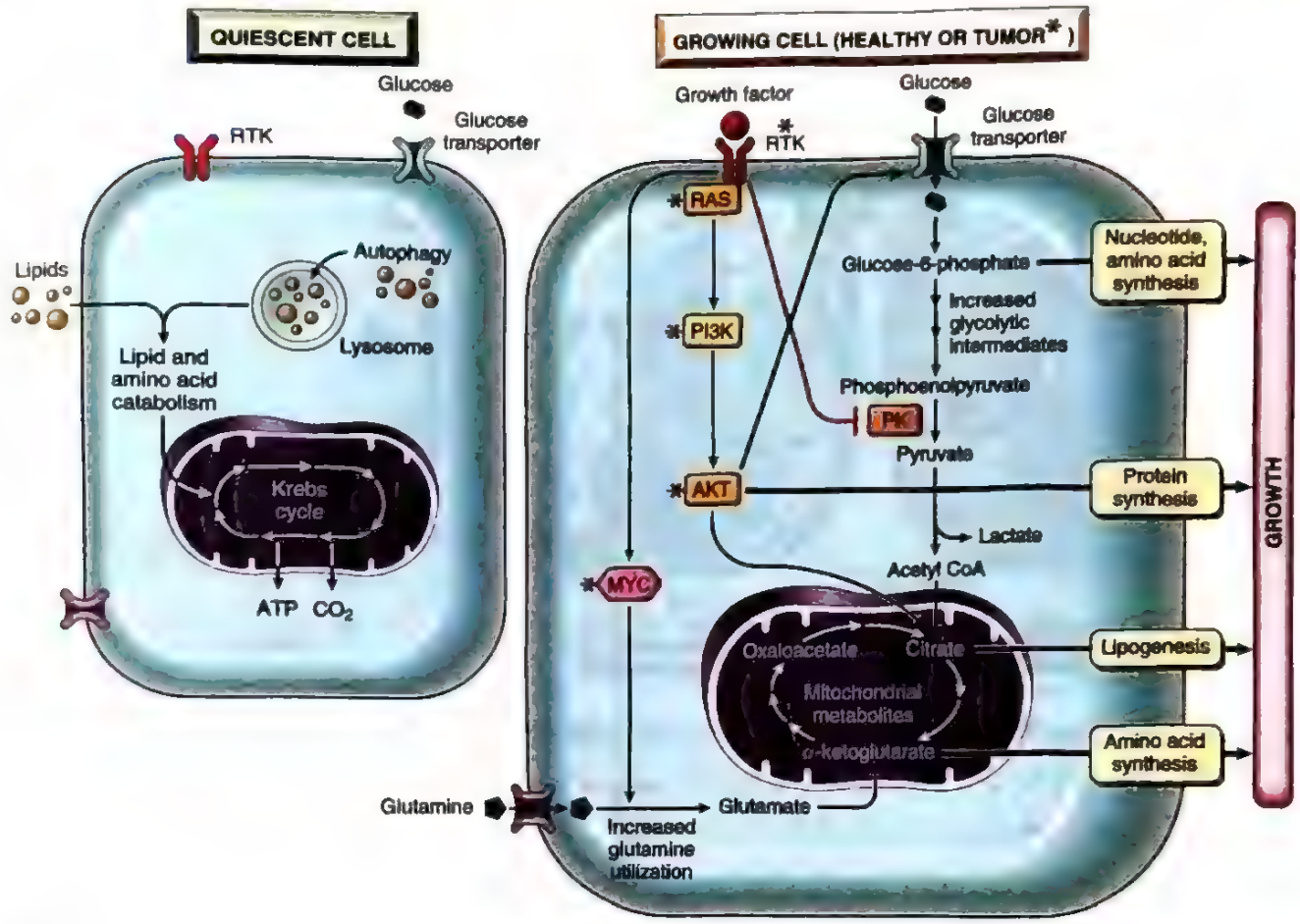
بتاکاتنین جلوگیری شده و پاسخ مسیر پیام‌رسانی WNT به طور نامتناسب و حتی در غیاب فاکتورهای WNT فعال می‌گردد. این مساله در اپی‌تلیوم کولون باعث افزایش رونویسی ژن‌های کد کنندهٔ فاکتورهای محرک رشد می‌گردد.

متابولیسم سلولی تغییر یافته

حتی در حضور اکسیژن فراوان، سلول‌های سرطانی یک شکل خاصی از متابولیسم سلولی را از خود نشان می‌دهند که با سطوح بالای جذب گلوکز و گلوتامین و افزایش تبدیل گلوکز به لاکتوز (تخمیر) از طریق مسیر گلیکولیز مشخص می‌شود. این پدیده که اثر واربورگ[1] نام دارد و همچنین گلیکولیز هوازی نامیده می‌شود، از چند سال پیش شناخته شده است (در حقیقت، اوتوواربورگ در سال ۱۹۳۱ موفق به دریافت جایزه نوبل به دلیل این کشف خود گردید). از نظر بالینی، "گرسنگی گلوکزی" تومورها موجب دیده‌شدن تومورها از طریق اسکن توموگرافی با انتشار پوزیترون (PET) شده است. در این روش به بیماران فلورودئوکسی گلوکز ^{18}F تزریق می‌شود که یک مشتق گلوکزی است که ترجیحاً توسط سلول‌های توموری (و همچنین بافت‌های سالم و فعال از نظر تقسیم مثل مغز استخوان) جذب می‌شود. اکثر تومورها PET مثبت هستند و تومورهای دارای رشد سریع، بیشتر این اثر را از خود نشان می‌دهند.

مسیرهای متابولیکی (مشابه مسیرهای ارسال سیگنال) در سلول‌های طبیعی و سرطانی هنوز مورد ابهام بوده و جزئیات آنها پیچیده است، اما در قلب اثر واربورگ یک سؤال ساده بهمته است: چرا برای یک سلول سرطانی تکیه بر گلیکولیز ظاهراً

1- Warburg effect



شکل ۲۲-۶. متابولیسم و رشد سلول. سلول‌های خاموش عمدتاً برای تولید ATP به چرخهٔ کربس وابسته‌اند؛ اگر دچار گرسنگی شدند، اتوفاژی (خودخواری) القا می‌شود که یک منبعی از سوخت را فراهم می‌کند. هنگامی که سلول‌های طبیعی توسط فاکتورهای رشد تحریک می‌شوند، جذب گلوکز و گلوتامین را به شدت افزایش می‌دهند که منابع کربنی را برای سنتز نوکلئوتیدها، پروتئین‌ها و لیپیدها فراهم می‌کنند. این شکل زیرگروهی از مولکول‌های کلیدی و ارتباط آنها با متابولیسم پیش رشد را نشان می‌دهد. در سرطان‌ها، جهش‌های کسب عملکردی انکوژنیک در پروتئین‌های مسیرهای ارسال سیگنال پیش‌رشدی، این مسیرهای متابولیک را مختل می‌کنند و موجب رشد سلولی تنظیم نشده می‌شود. مثال‌هایی از ژن‌هایی که معمولاً جهش می‌یابند با ستاره مشخص شده‌اند. ATP: آدنوزین تری‌فسفات، PK: پیروات کیناز، RTK: تیروزین کیناز گیرنده.

ناکارآمد (که تنها ۲ مولکول ATP به ازای هر مولکول گلوکز تولید می‌کند) به جای فسفوریلاسیون اکسیداتیو (که ۳۶ مولکول ATP به ازای هر مولکول گلوکز تولید می‌کند) مفیدتر است؟

پاسخ به این معما ساده است: **گلیکولیز هوازی، مواد متابولیک واسطه‌ای را در اختیار سلول‌های توموری سریعاً تقسیم شونده قرار می‌دهد که برای تولید اجزای سلولی مورد نیازند، در حالی که فسفوریلاسیون اکسیداتیو میتوکندریایی چنین خدمتی به سلول‌های سرطانی نمی‌کند.** به صورت قابل توجهی، سلول‌های سالم دارای تکثیر سریع نیز وابسته به مسیر گلیکولیز هوازی هستند و بنابراین اثر واربورگ مختص سرطان نیست، بلکه یک ویژگی کلی سلول‌های در حال رشد است که توسط سلول‌های سرطانی مورد استفاده وسیع قرار می‌گیرد. یک سلول در حال رشد دارای نیازهای بیوسنتزی مشخصی است؛ این سلول باید تمام اجزای سلولی‌اش از جمله DNA، RNA، پروتئین‌ها، لیپید و ارگانل‌ها را دو برابر کند، پیش از آنکه بتواند تقسیم شود و دو سلول دختری تولید کند. در حالی که فسفوریلاسیون اکسیداتیو خالص ATP فراوانی تولید می‌کند؛ هیچگونه ریشه‌های کربنی تولید نمی‌کند که بتواند برای ساخت اجزای سلولی مورد نیاز برای رشد (پروتئین‌ها، لیپیدها و اسیدهای نوکلئیک) مورد استفاده قرار گیرد. حتی سلول‌هایی که

به طور فعال رشد نمی‌کنند باید برخی مواد واسطه‌ای متابولیسمی را از مسیری غیر از فسفوریلاسیون اکسیداتیو به دست آورند تا بتوانند ماکرومولکول‌هایی که برای حفظ سلول مورد نیازند را تولید کنند.

در مقابل، در سلول‌های فعال در حال رشد تنها یک بخش کوچکی از گلوکز سلولی وارد مسیر فسفوریلاسیون اکسیداتیو می‌شود، که به طور متوسط از هر مولکول گلوکز متابولیزه شده تقریباً ۴ مولکول ATP تولید می‌کند. احتمالاً، این تعادل (که به شدت در جهت تخمیر هوازی است، و فقط اندکی به سمت فسفوریلاسیون اکسیداتیو)، نقطهٔ مطلوبی برای رشد سلول است. این امر سلول‌های در حال رشد را وابسته به متابولیسم میتوکندریایی می‌کند. با این وجود، یک عملکرد اصلی میتوکندری در سلول‌های در حال رشد علاوه بر تولید ATP، انجام واکنش‌هایی است که واسطه‌های متابولیکی تولید کنند که به عنوان پیش‌سازهایی در تولید اجزای ساختاری سلولی استفاده شوند. اکثر ریشه‌های کربن موجود در این اجزای ساختاری سلول از منشأ گلوکز و گلوتامین می‌باشند که هر دو آنها به سرعت توسط سلول‌های دارای رشد سریع جذب می‌شوند.

حالا چگونه این برنامه‌ریزی مجدد متابولیسم، یعنی اثر واربورگ، در سلول‌های طبیعی در حال رشد و سلول‌های بدخیم ایجاد می‌شود و چگونه این مسیر در سرطان‌ها به سختی حفظ می‌شود؟ **برنامه‌ریزی مجدد متابولیسمی، توسط آبشارهای پیام‌رسان در پایین دست گیرنده‌های فاکتور رشد ایجاد می‌شود، که بسیار شبیه همان مسیرهایی هستند که در اثر جهش‌هایی در انکوژن‌ها و ژن‌های سرکوبگر تومورها در سرطان‌ها، دچار اختلال تنظیم می‌شوند.** بنابراین، در حالی که در سلول‌های طبیعی گلیکولیز هوازی هنگامی که بافت دیگر رشد نمی‌کند متوقف می‌گردد، در سلول‌های سرطانی این برنامه‌ریزی مجدد به دلیل فعالیت انکوژن‌ها و فقدان عملکرد ژن سرکوبگر تومور تداوم می‌یابد. برخی از نکات مهم ارتباط متقاطع بین فاکتورهای ارسال سیگنال رشد و متابولیسم سلولی در شکل ۲۲-۶ نشان داده شده‌اند و شامل موارد زیر می‌شوند:

- **ارسال سیگنال گیرنده فاکتور رشد.** علاوه بر انتقال سیگنال‌های رشد به هسته، پیام‌های گیرنده‌های فاکتور رشد از طریق تنظیم افزایشی جذب گلوکز و مهار فعالیت پیروات کیناز که مرحلهٔ آخر مسیر گلیکولیز یعنی تبدیل فسفوانول پیروات به پیروات را کاتالیز می‌کند، بر متابولیسم اثر می‌گذارند (شکل ۲۲-۶). این امر موجب ساخت واسطه‌های گلیکولیزی بالادست مانند گلوکز ۶ فسفات می‌گردد که برای سنتز DNA، RNA و پروتئین بکار می‌روند.
- **ارسال سیگنال *RAS*.** سیگنال‌های پایین دست RAS در مسیر PI3K/AKT بیان و فعالیت ناقلین گلوکز و چندین آنزیم گلیکولیتیک را افزایش می‌دهند، بنابراین گلیکولیز را افزایش می‌دهند؛ شانت مواد واسطه‌ای میتوکندریایی را به مسیرهای تولید کنندهٔ لیپید افزایش می‌دهند و فاکتورهای مورد نیاز برای تولید پروتئین را تحریک می‌کنند.
- ***MYC*.** همان‌طور که گفته شد، مسیرهای پیش رشد بیان فاکتور رونویسی MYC را افزایش می‌دهند که تغییراتی را در بیان ژن موجب می‌شود که از متابولیسم آنابولیک و رشد سلولی حمایت می‌کنند. از میان ژن‌هایی که توسط MYC تنظیم می‌شوند، ژن‌های مربوط به چند آنزیم گلیکولیتیک و گلوتامیناز که برای مصرف گلوتامین در میتوکندری مورد نیاز است، قابل ذکر هستند. گلوتامین، منبع اصلی ریشه‌های کربنی مورد نیاز برای ساخت اجزای ساختمانی سلولی می‌باشد.

روی دیگر سکه، سرکوبگرهای تومور زیادی هستند که اغلب مسیرهای متابولیکی حمایت کنندهٔ رشد را مهار می‌کنند. ما قبلاً بیان کرده‌ایم که اثر "ترمزی" سرکوبگرهای تومور NF1 و PTEN، بر روی سیگنال‌های پایین دست گیرنده‌های فاکتور رشد و RAS به آنها اجازهٔ مقابله با اثر واربورگ را می‌دهد. بنابراین، P53 به عنوان مهم‌ترین سرکوبگر تومور، بیان ژن‌های بسیاری را که در سنتز اجزای ساختار سلولی نقش دارند مهار می‌کند. بنابراین، به طور فزاینده‌ای واضح است که عملکردهای بسیاری از انکوپروتئین‌ها و سرکوبگرهای تومور، به طور جدایی‌ناپذیری با متابولیسم سلولی به یکدیگر مرتبط هستند.

علاوه بر اثر واربورگ، دو ارتباط دیگر بین متابولیسم و سرطان وجود دارد که به اندازه‌ای مهم هستند که به طور خلاصه ذکر می‌شوند به نام اتوفاژی[1] و یک گروه غیرمعمول از جهش‌های انکوژنیک که منجر به تولید انکومتابولیت‌ها[2] می‌شوند. انکومتابولیت‌ها مولکول‌های کوچکی می‌باشند که به نظر می‌رسد به طور مستقیم به وضعیت تغییرشکل یافته سلول کمک می‌کنند.

1- Autophagy
2- Oncometabolite

اتوفاژی

اتوفاژی یک وضعیت کمبود شدید مواد مغذی است که در آن نه تنها سلول‌ها رشد خود را متوقف می‌کنند، بلکه ارگانل‌های خود، پروتئین‌ها و غشاهایشان را به عنوان منابع تولید انرژی می‌خورند (فصل ۱). اگر این سازگاری صورت نگیرد، سلول از بین می‌رود. اغلب به نظر می‌رسد که سلول‌های توموری، قادر به رشد تحت شرایط محیطی مرزی بدون القای اتوفاژی می‌باشند، که حاکی از این است که این مسیرهای القاکنندهٔ اتوفاژی دچار اختلال تنظیم شده‌اند. باتوجه به این مطلب، ژن‌های متعددی که اتوفاژی را القا می‌کنند، فعالیت سرکوبگر تومور دارند. اگرچه که اتوفاژی همیشه برای تومور از نظر مزیت بد است، با این وجود، به عنوان یک موضوع بحث برانگیز مطرح است. برای مثال، تحت شرایط کمبود تغذیه‌ای شدید، سلول‌های توموری ممکن است از اتوفاژی جهت تبدیل به وضعیت "خاموشی[1]" استفاده کنند. وضعیت خاموشی به نوعی از سکون[2] متابولیکی گفته می‌شود که به سلول‌ها اجازه می‌دهد تا برای مدت زمان طولانی در شرایط سخت زنده بمانند. تصور می‌شود که این سلول ها به درمان‌هایی که سلول‌های فعال در حال تقسیم را می‌کشند، مقاوم باشند، بنابراین مسئول شکست درمانی می‌باشند. لذا، اتوفاژی می‌تواند دوست یا دشمن یک تومور باشد، که این امر به وضعیت محیطی آنها بستگی دارد.

انکومتابولیسم

یک گروه جالب توجه دیگری از تغییرات ژنتیکی، جهش در آنزیم‌های شرکت کننده در چرخهٔ کربس هستند. از میان آنها جهش‌هایی در ایزوسیترات دهیدروژناز (IDH) بیشترین توجه را به خود جلب کرده‌اند، زیرا آنها مکانیسم جدیدی از انکوژنز به نام انکومتابولیسم را نشان داده‌اند **(شکل ۲۳-۶)**.

مراحل مطرح شده در مسیر انکوژنیک با دخالت IDH شامل موارد زیر هستند:

- IDH جهشی را کسب می‌کند که منجر به جایگزینی اسیدآمینه‌ای خاص موجود در رزیدوهای منطقهٔ فعال این آنزیم می‌گردد. در نتیجه، پروتئین جهش یافته، توانایی عملکرد خود را به عنوان ایزوسیترات دهیدروژناز از دست می‌دهد و به جای آن یک فعالیت آنزیمی جدیدی را کسب می‌کند که تولید ۲- هیدروکسی گلوتارات (2-HG) را کاتالیز می‌کند.
- 2-HG به نوبهٔ خود به عنوان مهارکنندهٔ چند آنزیم دیگر عمل می‌کند که اعضای خانواده TET می‌باشند از جمله TET2.
- TET2 یکی از چند فاکتوری است که متیلاسیون DNA را تنظیم می‌کنند. متیلاسیون یک تغییر اپی‌ژنتیک است و بیان طبیعی ژن را کنترل می‌کند و اغلب در سرطان دچار انحراف می‌شود. از دست رفتن فعالیت TET2 منجر به الگوهای غیرطبیعی متیلاسیون DNA می‌گردد.
- متیلاسیون غیرطبیعی DNA به نوبه خود، منجر به بیان ناصحیح ژن‌های سرطانی می‌شود که موجب تغییر شکل سلولی و انکوژنز می‌شوند.

بنابراین مطابق با این سناریو، IDH جهش یافته از طریق تولید 2-HG به عنوان یک انکوپروتئین عمل می‌کند و سر دستهٔ انکومتابولیت‌ها در نظر گرفته می‌شود. جهش‌های انکوژنیک IDH امروزه در مجموعه مختلفی از سرطان‌ها توصیف شده است، از جمله بخش نسبتاً بزرگی از کلانژیوکارسینوم، گلیوما، لوسمی میلوئید حاد و سارکوم‌ها. از آنجایی که پروتئین‌های IDH جهش یافته دارای یک ساختار تغییر یافته هستند، تولید داروهایی که IDH جهش یافته را مهار کنند و نه آنزیم IDH طبیعی را، امکان‌پذیر است. امروزه این داروها برای درمان برخی سرطان‌های وابسته به جهش IDH مثل لوسمی میلوئید حاد مورد تأیید قرار گرفته‌اند.

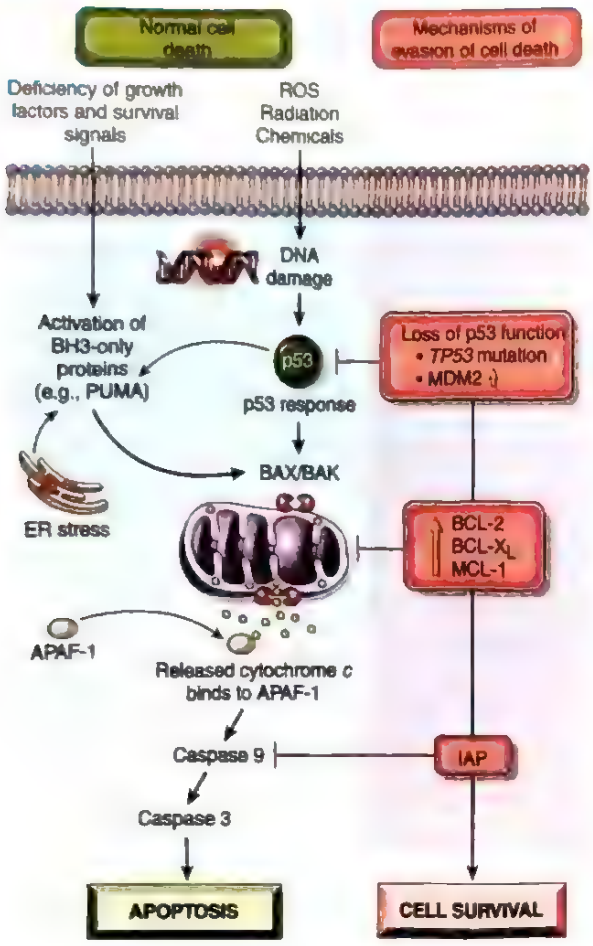
فرار از مرگ سلولی[3]

سلول‌های توموری غالباً حاوی جهش‌هایی در ژن‌های تنظیم کنندهٔ آپوپتوز می‌باشند که سلول‌ها را مقاوم به مرگ سلولی می‌سازند. همان‌طور که در فصل ۱ بحث شد، آپوپتوز یا مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده، با قطعه‌قطعه‌شدن منظم سلول‌ها به اجزای سازنده آنها مشخص می‌شود که به صورت مؤثری توسط سلول‌های فاگوسیتوز کننده، بدون تحریک التهاب برداشت شده و استفاده می‌شوند. دو مسیر منجر شونده به آپوپتوز وجود دارد: مسیر خارجی که توسط گیرنده‌های مرگ FAS و لیگاند FAS القا می‌شود و مسیر داخلی (همچنین به عنوان مسیر میتوکندریایی نامیده می‌شود) که توسط اختلالاتی همچون فقدان فاکتورهای رشد و آسیب DNA آغاز

1- Dormant
2- Hibernation
3- Evasion of cell death

شکل ۲۳-۶. عملکرد احتمالی انکومتابولیت ۲- هیدروکسی گلوتارات (2-HG) در سلول‌های سرطانی با ایزوسیترات دهیدروژناز جهش یافته (MIDH). یک اثر کلیدی 2HG مهار آنزیم TET2 است که باعث تغییر متیلاسیون DNA و تغییر در بیان ژن است که می‌تواند تغییر شکل انواع خاص سلولی را پیش ببرد. TET2: متیل سیتوزین داکسیژناز Tet2

می‌شود. سلول‌های سرطانی با تعدادی از استرس‌های داخلی به ویژه آسیب DNA، و همچنین اختلالات متابولیک ناشی از رشد بهم‌ریخته و هیپوکسی ناشی از خونرسانی ناکافی مواجه می‌باشند که می‌توانند آپوپتوز را آغاز کنند. هنگامی که تومورها توسط شیمی‌درمانی یا رادیوتراپی درمان می‌شوند که سلول‌های توموری را عمدتاً با فعال کردن مسیر داخلی آپوپتوز از بین می‌برند، این استرس‌ها به مراتب افزایش می‌یابند. بنابراین، یک فشار انتخابی قوی هم قبل از درمان و هم در طول درمان، برای سلول‌های سرطانی وجود دارد تا در برابر این استرس‌های داخلی که موجب القای آپوپتوز می‌شوند، مقاومت ایجاد کنند. **بنابراین، فرار از آپوپتوز توسط سلول‌های سرطانی اساساً توسط جهش‌های اکتسابی و تغییراتی در بیان ژن رخ می‌دهد که اجزای کلیدی مسیر داخلی را از کار می‌اندازند یا تعادل فاکتورهای تنظیمی را به نفع بقای سلولی در مواجهه با استرس‌های درونزاد تغییر می‌دهند (شکل ۲۴-۶).**



شکل ۲۴-۶. مسیر داخلی مرگ ناشی از آپوپتوز و مکانیسم‌های اصلی مورد استفاده توسط سلول‌های توموری برای فرار از مرگ سلولی به روش آپوپتوز. مهم‌ترین مکانیسم فرار، از دست رفتن عملکرد P53 که یا بر اثر جهش در ژن TP53 یا بیان بیش از حد MDM2 رخ می‌دهد و منجر به تخریب P53 می‌شود و یا بیان پروتئین‌های ضد آپوپتوزی خانواده BCL2 افزایش می‌یابد. با شیوع کمتر، افزایش بیان اعضاء خانواده مهارکننده‌های آپوپتوزی (IAP) سلول‌های سرطان‌زا از آپوپتوز حفظ می‌کنند. APAF-1: فاکتور فعال‌کننده پروتئازی آپوپتوز- ۱.

پیش از بررسی دقیق انواع حالات مقاومت به آپوپتوز، مرور مختصری از مسیر داخلی مطرح می‌شود. فعال شدن این مسیر، منجر به نفوذپذیر شدن غشای خارجی میتوکندری و آزادشدن مولکول‌هایی همچون سیتوکروم C می‌شود که آپوپتوز را آغاز می‌کنند. انسجام غشای خارجی میتوکندری توسط تعادل ظریف مابین اعضای پیش‌آپوپتوزی و ضد آپوپتوزی خانوادهٔ پروتئین BCL2 تعیین می‌شود. پروتئین‌های پیش‌آپوپتوزی BAX و BAK برای آپوپتوز مورد نیاز هستند و مستقیماً موجب افزایش

نفوذپذیری میتوکندریایی می‌شوند. عملکرد آنها توسط اعضای ضد آپوپتوزی این خانواده مانند BCL2 و BCL-XL مهار می‌شود. گروه سوم فاکتورها که پروتئین‌هایی از اعضای قلمرو BH3-only از خانوادهٔ BCL2 هستند شامل BAD، BID و PUMA می‌باشند که تعادل بین اعضای خانواده پیش‌آپوپتوزی و ضد آپوپتوزی را تغییر می‌دهند، به طوری که فعالیت فاکتورهای پیش‌آپوپتوزی BAX و BAK را تقویت می‌کنند و هنگامی که BAX و BAK غالب می‌شوند، منافذی را در غشای میتوکندری ایجاد می‌کنند. این منافذ به سیتوکروم C میتوکندری اجازهٔ نشت به درون سیتوزول را می‌دهد که در آنجا با کوفاکتوری به نام APAF-1 متصل می‌شود و یک سری از وقایع را فعال می‌کند که کاسپاز ۹ و کاسپازهای اجرایی مثل کاسپاز ۳ را فعال می‌کنند. گروه دیگری از فاکتورهایی که به عنوان تنظیم کننده‌های منفی مسیر داخلی عمل می‌کنند، به عنوان مهارکنندهٔ پروتئین‌های آپوپتوز[1] *(IAPs)* شناخته می‌شوند که به کاسپاز ۹ متصل شده و از آپوپتوز جلوگیری می‌کنند.

در این چارچوب، نشان دادن مکانیسم‌های اصلی که توسط آنها سلول‌های سرطانی از آپوپتوز فرار می‌کنند، امکان‌پذیر است (شکل ۲۴-۶)، این مکانیسم‌ها، عمدتاً شامل از دست رفتن P53 به عنوان جزء اصلی مراحل ابتدایی مسیر داخلی و افزایش بیان اعضای ضد آپوپتوز خانواده BCL2 می‌باشند.

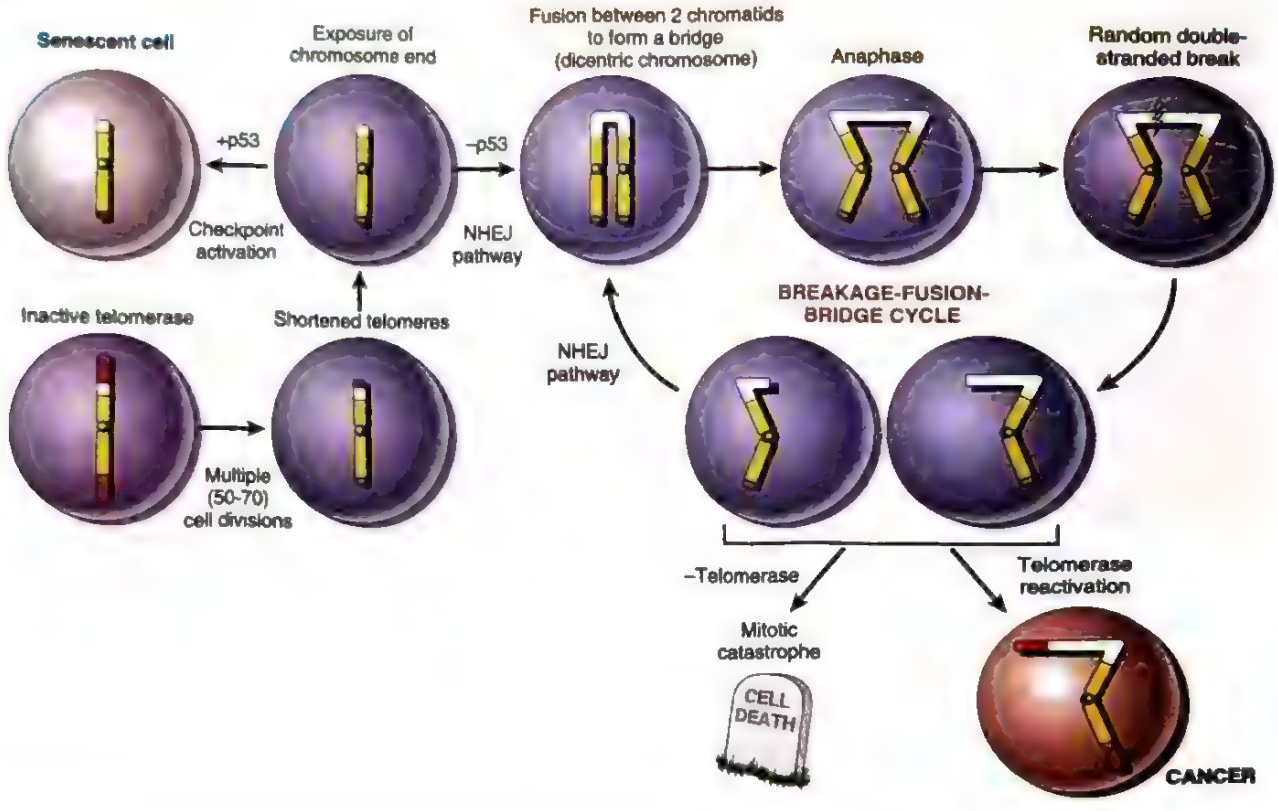
- **از دست رفتن عملکرد *P53*.** همان‌طور که قبلاً بحث شد، TP53 عمدتاً در سرطان‌ها در هنگام تشخیص جهش یافته است و همچنین شیوع جهش‌های *TP53* در تومورهایی که پس از شیمی‌درمانی عود می‌کنند حتی بالاتر است. از دست رفتن عملکرد P53 از تنظیم افزایشی PUMA جلوگیری می‌کند، PUMA یک عضو پیش‌آپوپتوزی از خانوادهٔ BCL2 است که هدف مستقیم P53 می‌باشد. در نتیجه، سلول‌ها از سطوحی از آسیب DNA و استرس سلولی جان سالم به در می‌برند که در غیر این صورت منجر به مرگ آنها می‌شد.
- **بیان بیش از حد اعضای ضد آپوپتوز خانوادهٔ *BCL2*.** بیان بیش از حد BCL2 یک اتفاق شایع منجر شونده به حفظ سلول‌های توموری از آپوپتوز است و از طریق چند مکانیسم رخ می‌دهد. یکی از بهترین مثال‌های درک شده لنفوم فولیکولار (فصل ۱۰) است که یک تومور سلول B حامل یک جابجایی مشخص (14;18) (q32;q21) است که ژن BCL2 (واقع در 18q21) را به ژن زنجیره سنگین Ig فعال از نظر رونویسی (واقع در 14q32) متصل کرده است. فراوانی بیش از حد BCL2 حاصل این تغییر، لنفوسیت‌ها را از آپوپتوز حفظ می‌کند و به آنها اجازه بقا به مدت‌های طولانی می‌دهد. از آنجایی که لنفوم فولیکولار با بیان بیش از حد BCL2، عمدتاً حاصل کاهش مرگ سلولی است تا تکثیر زیاد سلولی، بنابراین بیماری حالت بی‌آزاری (دارای رشد آهسته) دارد. در تومورهای دیگری همچون لوسمی لنفوسیتی مزمن (فصل ۱۰)، به نظر می‌رسد که به دلیل از دست رفتن بیان microRNAهای خاصی که به طور طبیعی بیان BCL2 را کاهش می‌دهند، بیان *BCL2* افزایش می‌یابد. بسیاری از مکانیسم‌های دیگر که منجر به بیان بیش از حد اعضای ضد آپوپتوز خانواده BCL2 می‌شوند، توصیف شده‌اند که به ویژه در ارتباط با مقاومت به شیمی‌درمانی می‌باشند.

شناسایی مکانیسم‌هایی که توسط آنها سرطان‌ها از مرگ سلولی فرار می‌کنند چندین مسیر جهت تولید داروی هدفمند را موجب شده است. بازیابی عملکرد P53 در تومورهای حاوی جهش TP53 یک مشکل اضطراب‌آور است (به دلیل دشواری ارثی در ترمیم ژن‌های معیوب)، اما در تومورهایی که در آنها P53 به دلیل بیان بیش از حد مهارکننده‌اش MDM2 غیرفعال شده است، این کار ممکن است. در حقیقت، مهارکننده‌های MDM2 که P53 را مجدداً فعال می‌کنند و آپوپتوز را در تومورهایی با تقویت ژن *MDM2* القا می‌کنند، مانند انواع خاصی از سارکوم‌ها، در کارآزمایی‌های بالینی تحت بررسی و آزمایش هستند. حتی نتایج خوش‌بینانه‌تری از داروهایی که فعالیت اعضای ضد آپوپتوزی خانوادهٔ BCL2 به ویژه خود BCL2 را مهار می‌کنند به دست آمده است. این داروها دارای فعالیت قوی علیه تومورهای با مشخصهٔ بیان بیش از حد BCL2 (مانند لوسمی لنفوسیتی مزمن) هستند و امروزه به عنوان درمان رایج در تعدادی از انواع سرطان استفاده می‌شوند.

ظرفیت تکثیری نامحدود[2] (جاودانگی[3])

سلول‌های توموری، برخلاف سلول‌های طبیعی، قادر به تکثیر نامحدودند. همان طور که در بخش مربوط به پیری سلولی شرح داده شد (فصل ۱)، خیلی از سلول‌های طبیعی

1- Inhibitor of apoptosis proteins
2- Limitless replicative potential
3- Immortality



شکل ۲۵-۶. فرار سلول‌ها از پیری تکثیری و بحران میتوزی ناشی از کوتاه شدن تلومر. تخریب تلومرها در طول بسیاری از تقسیمات سلولی نهایتاً یک انتهای کروموزوم برهنه را باقی می‌گذارد که به صورت یک نقطهٔ شکست در DNA دورشته‌ای حس می‌گردد. در سلول‌های دارای P53 عملکردی این امر موجب افزایش بیان ژن‌هایی می‌شود که سلول‌ها را به وضعیت پیری غیرتکثیری حرکت می‌دهد. در غیاب P53، تقسیم سلولی بدون وقفه ادامه می‌یابد و انتهای کروموزوم‌های فاقد تلومر از طریق یک فرآیند ترمیم مستعد خطا به نام اتصال انتهایی غیرهمولوگ (NHEJ) متصل می‌گردند. کروموزوم دو مرکزی حاصله مستعد شکست اتفاقی است که با دوره‌های اضافی دیگری از اتصال کروموزومی همراهی دارد که این فرآیند به عنوان چرخه اتصال - شکست- پل‌زدن شناخته می‌شود. نهایتاً به دلیل آسیب شدید کروموزومی، چرخه‌های متعدد شکست- اتصال- پل‌زدن باعث بحران میتوزی و مرگ سلول می‌گردد. با این حال، در صورتی که تلومراز دوباره فعال شود این سلول‌ها مجدداً نجات پیدا کرده و بیان تغییر یافته ژن‌های سرطان در این سلول‌های آسیب دیده ممکن است باعث ایجاد سرطان شود.

انسان ظرفیت حداکثر ۷۰ تقسیم دوتایی دارند. سلول‌ها بعد از این مرحله، ظرفیت تقسیم‌شدن را از دست داده و وارد مرحله پیری تکثیری می‌گردند. این پدیده به کوتاه‌شدن فزاینده تلومرها در انتهای کروموزوم‌ها نسبت داده شده است. در واقع ماشین ترمیم DNA، تلومرهای به شدت کوتاه را به عنوان نقاط شکست در DNA دو رشته‌ای شناسایی کرده و باعث وقفه چرخه سلولی و القاء پیری با واسطهٔ P53 و RB می‌گردد. در سلول‌هایی که به علت جهش P53 یا RB دچار اشکال شده‌اند، مسیر غیر همولوگ اتصال انتهایی، به عنوان آخرین تلاش برای حفظ سلول، فعال شده و انتهاهای کوتاه شده دو کروموزوم به هم متصل می‌گردد. این سیستم ترمیمی که به صورت نامتناسبی فعال شده، منجر به ایجاد کروموزوم‌های دی‌سنتریک شده که در مرحله آنافاز دوباره از هم جدا شده و باعث شکست‌های جدید در DNA دو رشته‌ای می‌گردد. ناپایداری ژنومی ناشی از چرخه‌های تکراری پل‌زدن - اتصال - شکست در نهایت باعث بحران میتوزی می‌شود که با مرگ ناشی از آپوپتوز مشخص می‌گردد.

از این بحث این گونه نتیجه می‌شود که برای این که تومورها به طور نامحدود رشد کنند، از دست‌رفتن مهار رشد کافی نیست، بلکه سلول‌های توموری باید به شیوه‌هایی جهت فرار از پیری سلولی و بحران میتوزی دست پیدا کنند (شکل ۲۵-۶). اگر در طی بحران، سلول دوباره تلومراز را فعال نماید، چرخه پل‌زدن - اتصال - شکست قطع شده و مانع مرگ سلول می‌گردد. البته در طی این دوره ناپایداری ژنومی قبل از فعال‌شدن تلومراز، جهش‌های متعددی تجمع

یافته و به حرکت سلول به سمت بدخیمی، کمک می‌کنند. تلومرازها که در سلول‌های بنیادی طبیعی فعال هستند، در بیشتر سلول‌های سوماتیک غایب هستند یا سطح بسیار پایینی دارند. برعکس، تقریباً در همه انواع سرطان، باقی‌ماندن تلومر مشاهده می‌شود. این مسأله در ۸۵ تا ۹۵ درصد سرطان‌ها بر اثر تنظیم افزایشی آنزیم تلومراز می‌باشد. اینکه بیان تلومراز چگونه مجدداً کسب شده، ناشناخته است، ولی بسیاری از تومورها دارای جهش‌هایی در ناحیهٔ پیش‌برندهٔ ژن *TERT* هستند که یک زیرواحد تلومراز را کدگذاری می‌کند؛ وقوع این جهش‌ها منجر به سطح بالای بیان *TERT* می‌گردد. حدود ۵ تا ۱۵٪ از موارد تومورهای باقیمانده که فاقد تلومراز هستند، تلومرهای خود را از طریق مکانیسم متفاوتی به نام طویل‌شدن جایگزین تلومرها حفظ می‌کنند. البته این مکانیسم به صورت کامل شناخته نشده است و به نوترکیبی DNA وابستگی دارد.

ایجاد آنژیوژنز پایدار

حتی اگر یک تومور توپر دارای تمام انحرافات ژنتیکی مورد نیاز برای تغییر شکل بدخیمی باشد، نمی‌تواند از لحاظ قطر و اندازه بیش از ۱ تا ۲ میلی‌متر بزرگ شود، مگر این که حمایت عروقی داشته باشد. بنابراین ظرفیت القای آنژیوژنز یک شاه‌علامت مهم تمام سرطان‌ها است. یک ناحیه ۱ تا ۲ میلی‌متری، احتمالاً نشانگر حداکثر فاصله‌ای است که اکسیژن و مواد غذایی می‌توانند از آن طریق، از رگ‌های خونی انتشار پیدا کنند و مواد دفعی به رگ‌های خونی وارد شوند. سرطان‌های در حال رشد، نئوآنژیوژنز را تحریک می‌کنند، که در طی آن عروق جدید از مویرگ‌های قبلی جوانه می‌زنند. نئوواسکولاریزاسیون (تشکیل عروق خونی جدید) یک اثر دوگانه بر روی رشد تومور دارد: خونرسانی، مواد غذایی و اکسیژن را تأمین کرده و سلول‌های اندوتلیومی جدید تشکیل شده، با ترشح عوامل رشد مثل فاکتور رشد شبه انسولینی (IGFs) و PDGF، رشد سلول‌های توموری مجاور را تحریک می‌کنند. در حالی که ساختار عروقی تومور، در ارسال مواد مغذی و برداشت مواد زائد مؤثر هستند، ولی این عروق کاملاً طبیعی نیستند، زیرا این عروق داخل تومور دارای نشت هستند و متسع می‌باشند و یک الگوی ارتباطی بدون نظم دارند که این ویژگی‌ها در آنژیوگرام‌ها قابل مشاهده می‌باشد. با دسترسی سلول‌های توموری به این عروق غیرطبیعی، آنژیوژنز همچنین به توانایی متاستاز کمک می‌کند.

چگونه تومورهای در حال رشد جریان خون خود را تأمین می‌کنند؟ فرضیه‌ای که امروزه وجود دارد این است که **آنژیوژنز تومور در اثر توازن بین عوامل آنژیوژن (رگزا) و عواملی که آنژیوژنز را مهار می‌کنند، کنترل می‌گردد. در تومورهای آنژیوژنیک، این تعادل به سمت عوامل تحریک کننده دچار انحراف می‌شود.** اکثر تومورهای انسانی، در ابتدای تکاملشان القای آنژیوژنز نمی‌کنند. کمبود مواد مغذی موجب می‌شود که این تومورها احتمالاً به مدت چند سال کوچک یا به صورت درجا باقی بمانند، تا زمانی که سوئیچ آنژیوژنی[1] این مرحله از سکون عروقی را خاتمه دهد. اساس مولکولی سوئیچ آنژیوژنی شامل افزایش تولید فاکتورهای آنژیوژن و یا از دست رفتن مهارکننده‌های آنژیوژن است. این فاکتورها ممکن است توسط خود سلول‌های توموری یا توسط سلول‌های التهابی (مانند ماکروفاژها) یا سلول‌های استرومایی مقیم (مانند فیبروبلاست‌های مرتبط با تومور) تولید شوند. پروتئازهای تولید شده توسط سلول‌های توموری یا سلول‌های استرومایی در پاسخ به تومور نیز، در تنظیم این تعادل بین فاکتورهای آنژیوژنی و ضد آنژیوژنی دخالت می‌کنند. بسیاری از پروتئازها می‌توانند موجب آزادشدن فاکتورهای رشد فیبروبلاستی بازی (bFGF)[2] پیش‌رگزا شوند که در ECM ذخیره شده‌اند؛ در مقابل آن، اندواستاتین و آنژیواستاتین به عنوان مهارکننده‌های آنژیوژنز به ترتیب توسط شکست پروتئولیتیکی کلاژن و پلاسمینوژن ایجاد می‌شوند.

تعادل موضعی بین فاکتورهای آنژیوژنیک و ضد آنژیوژنیک توسط چند عامل تأثیر می‌پذیرد:

- فقدان نسبی اکسیژن ناشی از هیپوکسی، HIF1α را تثبیت می‌کند که یک فاکتور رونویسی حساس به اکسیژن است. این فاکتور سپس رونویسی سیتوکین‌های پیش‌آنژیوژنی همچون VEGF را فعال می‌کند. این فاکتورها یک گرادیان آنژیوژنی تولید می‌کنند که تکثیر سلول‌های اندوتلیال را تحریک می‌کنند و رشد عروق جدید را به سمت تومور فراهم می‌کنند.
- جهش‌های درگیر کنندهٔ سرکوبگرهای تومور و انکوژن‌ها در سرطان‌ها نیز، تعادل را به نفع آنژیوژنز تغییر می‌دهند. برای مثال، P53 بیان مولکول‌های ضد آنژیوژنز مانند ترومبوسپوندین ۱ را تحریک می‌کند و بیان مولکول‌های پیش‌آنژیوژنز مانند VEGF را سرکوب می‌کند. بنابراین، از

1- angiogenic switch
2- Basic fibroblast growth factor

دست رفتن P53 در سلول‌های توموری، یک محیط مناسب‌تری را برای آنژیوژنز فراهم می‌کند.

- رونویسی از VEGF همچنین توسط سیگنال‌هایی از مسیر MAP-RAS کیناز متأثر می‌شود و جهش‌های کسب عملکرد در *RAS* یا *MYC* موجب افزایش تولید VEGF می‌شوند. افزایش سطوح VEGF در سرم و ادرار بخش عمده‌ای از بیماران سرطانی قابل شناسایی است.

این فرضیه که برای اینکه تومورهای توپر رشد کنند تا به اندازه قابل توجه از نظر بالینی برسند نیاز به آنژیوژنز دارند، موجب یک انگیزهٔ قوی برای تولید عوامل درمانی که آنژیوژنز را مسدود می‌کنند شده است. این عوامل امروزه بخشی از ابزار انکولوژیست‌هاست که علیه سرطان‌ها استفاده می‌کنند. مثال اصلی این موضوع داروی بواسیزوماب است (bevacizumab) که یک آنتی‌بادی منوکلونال بوده و فعالیت VEGF را خنثی می‌کند و برای استفاده در درمان سرطان‌های متعدد تأیید شده است. با این وجود، مهارکننده‌های آنژیوژنز به اندازه‌ای که انتظار می‌رفت مؤثر نبوده‌اند؛ آنها می‌توانند موجب افزایش طول زندگی شوند، اما معمولاً فقط به مدت چند ماه و با هزینهٔ اقتصادی بالا. مکانیسم‌هایی که زمینهٔ تداوم و پیشرفت نهایی سرطان‌ها حتی در صورت درمان با مهارکننده‌های آنژیوژنز را فراهم می‌کنند، پیچیده هستند و می‌توانند شامل تغییر به سمت فاکتورهای رگزایی غیر از VEGF باشند که توسط درمان‌های ضد VEGF قابل مهار نیستند و یا اینکه تغییری در رفتار تومور رخ دهد، به عنوان مثال بروز فنوتیپی از تومور که از نظر تهاجم موضعی قویتر باشد. فایدهٔ کم درمان ضد آنژیوژنز، توانمندی سرطان‌های پیشرفته را برجسته کرده است که حتی از درمان‌های علیه سلول‌های حمایتی استروما که از نظر ژنتیکی پایدار هستند مانند اندوتلیوم می‌توانند فرار کنند.

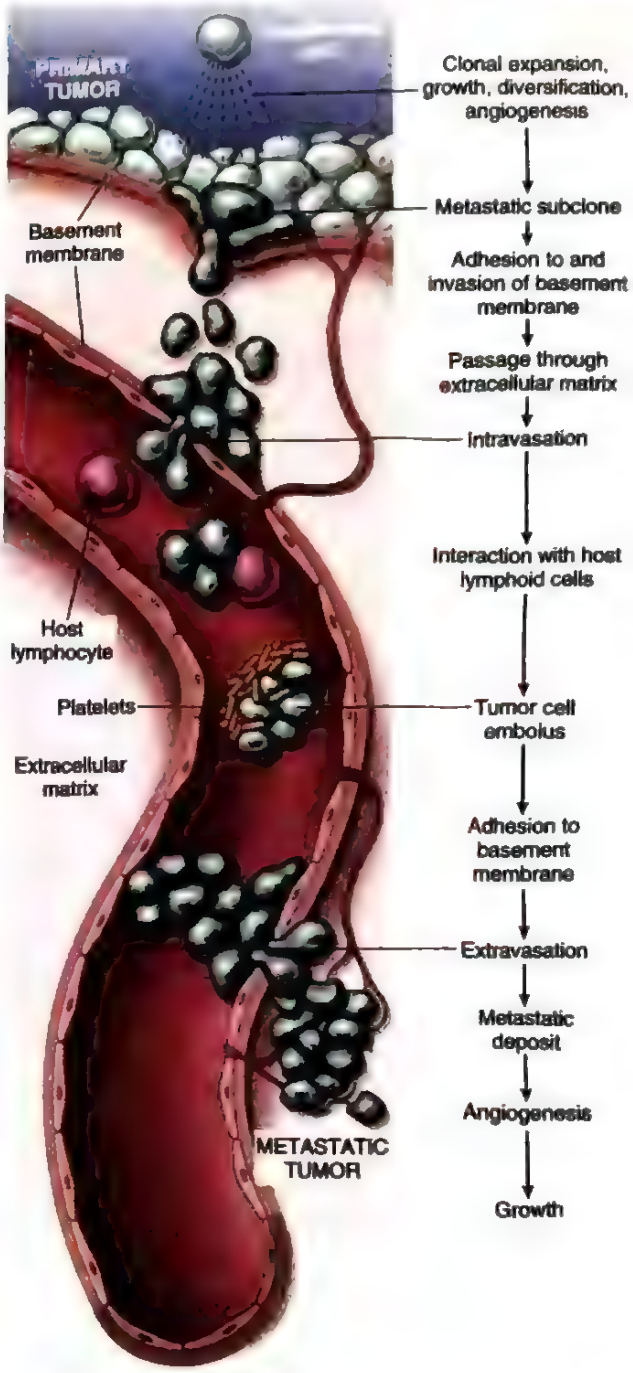
تهاجم و متاستاز

تهاجم و متاستاز، دلایل اصلی ناخوشی و مرگ و میر ناشی از سرطان هستند و ناشی از تعاملات پیچیده بین سلول‌های سرطانی، سلول‌های استرومایی و ماتریکس خارج سلولی (ECM) می‌باشند. مراحل این تعاملات به صورت یک سری متوالی از وقایعی است که شامل تهاجم موضعی، گسترش به عروق خونی و لنفاوی، انتقال در سیستم عروقی، خروج از رگ‌ها، تشکیل میکرومتاستازها و رشد میکرومتاستازها و تبدیل آنها به تومورهای ماکروسکوپی می‌باشد (شکل ۲۶-۶). ممکن است این توالی مراحل در هر کدام از بخش‌های آن توسط عوامل وابسته به میزبان یا وابسته به تومور مختل گردد. آبشار متاستازی را جهت اهداف آموزشی، می‌توان به دو مرحله تقسیم‌بندی کرد: ۱) تهاجم به ماتریکس خارج سلولی (ECM)، ۲) انتشار عروقی و لانه‌گزینی سلول‌های توموری.

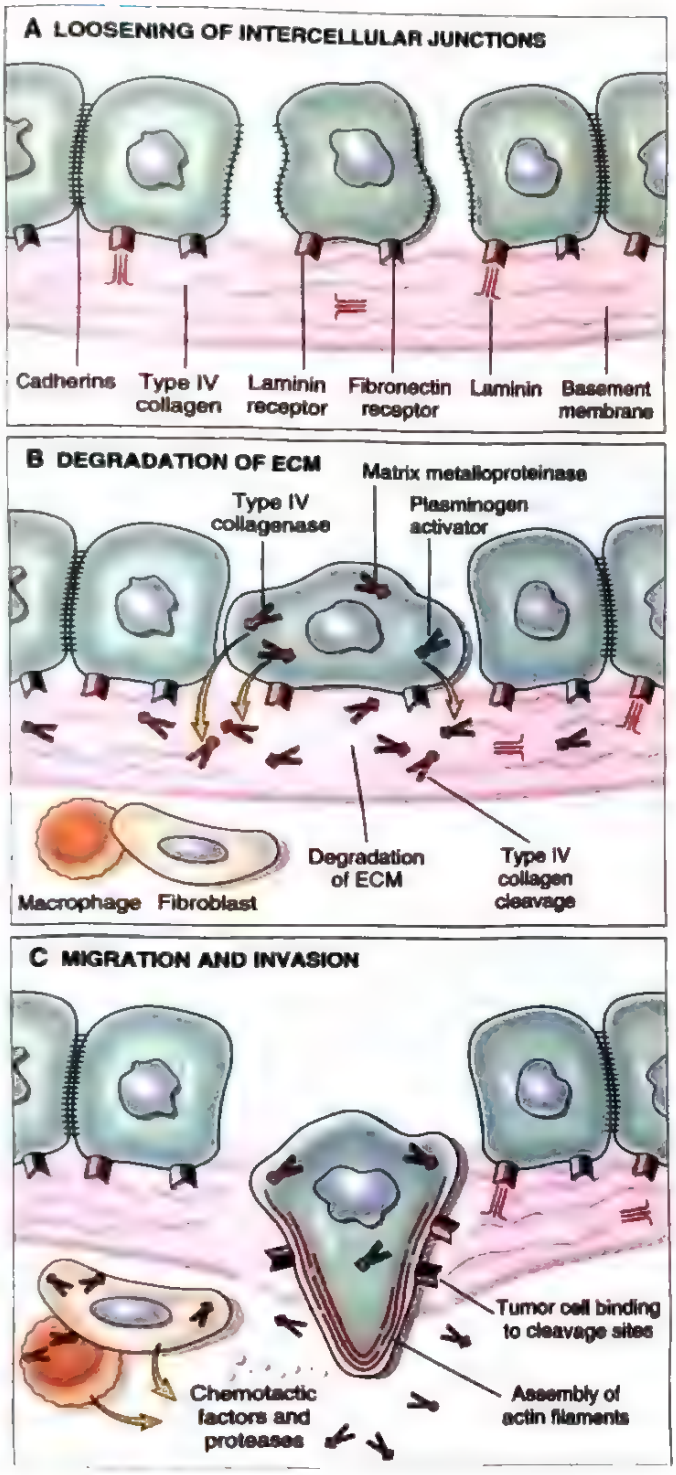
تهاجم به ماتریکس خارج سلولی

بافت‌های انسانی به مجموعه‌ای از بخش‌ها تقسیم می‌گردد که توسط دو نوع ECM از یکدیگر جدا می‌گردند: غشاهای پایه و بافت همبند بینابینی. هر یک از این دو جزء ECM هر چند به طور متفاوتی سازمان یافته‌اند، از کلاژن، گلیکوپروتئین و پروتئوگلیکان تشکیل شده‌اند. سلول‌های توموری باید در چندین مرحله از آبشار متاستازی با ECM کنش متقابل داشته باشند (شکل ۲۶-۶). ابتدا یک سلول کارسینوم باید در غشاء پایهٔ زیر آن نفوذ کند، سپس از بافت بینابینی عبور کند و در نهایت با نفوذ در غشاء پایه عروقی، به جریان خون دست یابد. هر زمان که آمبولی‌های سلول توموری در یک مکان دوردست، از رگ خارج می‌گردند، این چرخه به صورت وارونه تکرار می‌گردد. تهاجم به ECM آبشار متاستاز را آغاز می‌کند و فرآیند فعالی است که در چند مرحله متوالی انجام می‌شود (شکل ۲۷-۶).

- شل‌شدن ارتباطات بین سلولی مابین سلول‌های توموری. همان طور که قبلاً ذکر شد، E - کادهرین به صورت چسب بین سلولی عمل می‌کند و بخش سیتوپلاسمی آن به بتا - کاتنین اتصال می‌یابد (شکل ۲۱-۶ را ببینید). مولکول‌های E - کادهرین مجاور، سلول‌ها را کنار هم نگه می‌دارند، و علاوه بر آن همان‌طور که قبلاً گفته شد، سیگنال‌های ضد رشد را از طریق به دام انداختن بتا - کاتنین انتقال می‌دهند. در اکثر سرطان‌های اپی‌تلیومی، عملکرد E - کادهرین کاهش می‌یابد که این مسأله یا ناشی از غیر فعال‌شدن ژن‌های E - کادهرین در اثر جهش، یا توسط فعال‌شدن ژن‌های بتا - کاتنین یا از طریق بیان نامتناسب عوامل رونویسی SNAIL و TWIST، که بیان E - کادهرین را سرکوب می‌نمایند، انجام می‌پذیرد.
- تجزیه موضعی غشاء پایه و بافت همبند بینابینی. خود سلول‌های توموری آنزیم‌های پروتئولیتیک ترشح می‌کنند یا



شکل ۲۶-۶. آبشار متاستازی، مراحل متوالی دخیل در انتشار خونی یک تومور.



شکل ۲۷-۶. ترتیب حوادث در تهاجم سلول‌های توموری به غشای پایه اپی‌تلیالی. A) سلول‌های توموری به دلیل کاهش بیان در مولکول‌های چسبندگی مثل کادهرین از هم جدا می‌شوند و B) تعدادی پروتئاز تولید می‌کنند که ماتریکس خارج سلولی غشاء پایه را هضم می‌کنند. تحت تأثیر فاکتورهای کموتاکتیک که توسط سلول‌های التهابی و استرومایی تولید می‌شوند C)که پروتئازهای دیگری نیز تولید می‌کنند، سلول‌های توموری یک فنوتیپ تهاجمی کسب می‌کنند و از طریق مکان‌های اتصالی که تا حدودی توسط تخریب ECM ایجاد شده‌اند وارد می‌شوند.

باعث تحریک سلول‌های استرومایی (مثل فیبروبلاست‌ها و سلول‌های التهابی) برای رهاسازی پروتئازها می‌شوند. چندین خانواده مختلف پروتئازها از جمله متالوپروتئینازهای ماتریکس (MMPs)، کاتپسین D و فعال‌کنندهٔ اوروکیناز پلاسمینوژن، در تهاجم سلول‌های توموری دخیل هستند. MMPها نه تنها با بازآرایی اجزای نامحلول غشای پایه و

ماتریکس بینابینی، بلکه با آزادکردن عوامل رشد محصور شده در ECM، تهاجم تومور را تنظیم می‌کنند که این فاکتورهای رشد دارای اثرات کموتاکتیک، آنژیوژنیک و القاء کنندهٔ رشد می‌باشند. به عنوان مثال MMP-9 یک ژلاتیناز است که کلاژن نوع IV موجود در غشاء پایه اپی‌تلیومی و عروقی را می‌شکند و آزادشدن VEGF از منابع ذخیره شده در ECM را تحریک می‌نماید. تومورهای خوش‌خیم پستان، کولون و معده به میزان کمی فعالیت کلاژناز نوع IV را از خود نشان می‌دهند، ولی انواع بدخیم آنها بیان بیش از حد این آنزیم را دارند. به صورت همزمان، سطوح مهارکننده‌های متالوپروتئیناز کاهش می‌یابد، طوری که موازنه تا حدود زیادی به سمت تجزیه بافتی جابجا می‌شود. در واقع، بیان بیش از حد MMPها و سایر پروتئازها برای بسیاری از تومورهای بدخیم گزارش شده است.

- **تغییرات در اتصال سلول‌های توموری به پروتئین‌های *ECM*.** سلول‌های اپی‌تلیومی طبیعی گیرنده‌هایی مثل اینتگرین، برای لامینین و کلاژن‌های غشاء پایه دارند که در سطح قاعده‌ای آن‌ها قرار گرفته است. این گیرنده‌ها به حفظ سلول‌ها در وضعیت قطبی، تمایز یافته و در حال استراحت، کمک می‌کنند. از دست‌رفتن چسبندگی در سلول‌های طبیعی منجر به القای آپوپتوز می‌گردد، ولی سلول‌های توموری به این نوع مرگ سلولی مقاوم هستند. علاوه بر آن، تغییرات ماتریکس در سرطان به گونه‌ای خواهد بود که تهاجم و متاستاز را تسهیل می‌نماید. به عنوان مثال، تجزیهٔ پروتئین‌های غشاء پایه مثل کلاژن نوع IV و لامینین توسط MMP-2 و MMP-9 باعث ایجاد محل‌های جدید اتصال می‌گردد که به گیرنده‌های روی سطح سلول‌های توموری متصل شده و مهاجرت را تحریک می‌نمایند.
- مرحله نهایی روند تهاجم، حرکت[1] است که باعث به حرکت درآوردن سلول‌های توموری از میان غشاهای پایه تجزیه شده و مناطق پروتئولیز شدهٔ ECM می‌گردد. مهاجرت، فرآیندی پیچیده و چند مرحله‌ای است که بسیاری از خانواده‌های گیرنده‌ها و پروتئین‌های ایجادکننده سیگنال که در نهایت روی اکتین موجود در اسکلت سلولی اثر می‌کنند را درگیر می‌نماید. این حرکت سلول‌ها توسط سایتوکاین‌های مشتق از سلول‌های استرومایی تقویت و تحریک می‌شود، مثل عامل رشد هپاتوسیت/ عامل پخش‌کننده[2] (HGF/SCF) که به گیرنده‌های روی سطح سلول‌های توموری اتصال می‌یابد. در حاشیه‌های در حال پیشرفت سرطان‌های با قدرت تهاجمی بالا مثلاً گلیوبلاستوم مولتی‌فورم، غلظت HGF/SCF بالا می‌رود که نقش آن را در تحرک تومور تأیید می‌کند. علاوه بر این، فرآورده‌های ناشی از شکستن اجزای ماتریکس (مانند کلاژن و لامینین) و برخی از عوامل رشد (مثل عوامل رشد شبه انسولینی I و II)، نیز فعالیت کموتاکتیک برای سلول‌های توموری دارند.

اخیراً روشن شده است که سلول‌های استرومایی اطراف سلول‌های تومور، پیام‌رسانی دوجانبه بین سلول‌های سرطانی با سلول‌های استرومایی ایجاد می‌کند که شاه‌علامت‌های متعدد سرطان را ایجاد می‌نماید. به عنوان مثال، مطالعات مختلفی نشان داده است که فیبروبلاست‌های مرتبط با سرطان، بیان تغییر یافته از ژن‌هایی را نشان می‌دهند که مولکول‌های ECM، پروتئازها، مهارکننده‌های پروتئاز و عوامل رشد و کموکاین/ سایتوکاین‌های مختلفی را کدگذاری می‌کنند که تمامی آنها بر تهاجم و خروج سلول سرطانی از رگ و سیستم ایمنی میزبان تأثیر می‌گذارند. سلول‌های ایمنی ارتشاح یافته به محل نیز تأثیرات پیچیدهٔ مشابهی دارند. موفق‌ترین سرطان‌ها شاید آنهایی باشند که بتوانند با فعالیت‌های سلول‌های استرومایی سازگار شوند تا به اهداف شوم خود برسند!

انتشار عروقی[3] و لانه‌گزینی سلول‌های توموری[4]

به دلیل ویژگی‌های تهاجمی‌شان، سلول‌های توموری غالباً از مناطق اولیه‌شان فرار می‌کنند و وارد جریان خون می‌شوند. امروزه از مطالعات بیوپسی‌های مایع (نمونه‌های خون بیماران مبتلا به تومورهای توپر) مشخص شده است که روزانه حتی از سرطان‌های کوچک، میلیون‌ها سلول توموری پخش می‌شوند؛ بنابراین هم سلول‌های توموری و هم DNA مشتق از تومور می‌توانند در جریان خون شناسایی شوند. اکثر این سلول‌های توموری به عنوان سلول‌های منفرد جریان می‌یابند، در حالی که سایر سلول‌ها آمبولی‌هایی را توسط تجمع و چسبیدن به اجزای خونی در گردش به ویژه پلاکت‌ها تشکیل می‌دهند.

1- Locomotion
2- Hepatocyte growth factor/ Scatter factor
3- Vascular dissemination
4- Homing of tumor cells

با وجود کسب این توانایی که سلول‌های توموری به جریان خون دسترسی یابند، آشکار است که توانایی سلول‌های سرطان برای ترک جریان خون، تهاجم و رشد قابل توجه از نظر بالینی، در مناطقی دیگر در بدن بسیار ناکارآمد است. چند فاکتور توانایی متاستاز سلول‌های تومور در جریان خون را محدود می‌سازند. در گردش خون، سلول‌های توموری حساس به تخریب توسط سلول‌های ایمنی میزبان‌اند (در ادامه بحث می‌شود) و فرایند چسبیدن به بستر عروقی طبیعی و تهاجم به بافت‌های طبیعی دورتر ممکن است بسیار دشوارتر از فرار سلول‌های توموری از سرطان باشد. حتی به دنبال خروج از رگ، سلول‌های توموری که برای رشد در بافت منشأ انتخاب می‌شوند، ممکن است رشد در منطقهٔ ثانویهٔ دوردست را به دلیل فقدان حمایت استرومایی حیاتی یا به دلیل شناسایی و سرکوب توسط سلول‌های ایمنی مقیم، دشوار بینند. در حقیقت، مفهوم نهفتگی تومور که به بقای طولانی مدت میکرومتاستازها بدون پیشرفت اشاره دارد، در ملانوم و در کارسینوم پستان و پروستات به خوبی توصیف شده است. نهفته ماندن سلول‌های توموری در مناطق دوردست، آخرین دفاع علیه بیماری متاستاتیک مهم از نظر بالینی خواهد بود.

علی‌رغم این فاکتورهای محدود کننده، در حقیقت تمام تومورهای بدخیم اگر نادیده گرفته شوند، در نهایت متاستازهای ماکروسکوپیک ایجاد خواهند کرد. **منطقه‌ای که متاستاز ظاهر می‌شود به ۲ فاکتور مرتبط است: موقعیت آناتومیک و درناژ عروقی تومور اولیه و تمایل تومورهای خاص به بافت‌های خاص.** همان‌طور که قبلاً ذکر شد، اکثر متاستازها در اولین بستر مویرگی در دسترس تومور رخ می‌دهند، بنابراین شیوع متاستاز در کبد و ریه شایع می‌باشد. با این وجود، مسیرهای طبیعی درناژ به طور کامل توجیه کنندهٔ انتشار متاستاز نمی‌باشند. به خصوص در مورد تومورهای خاص که تمایل به متاستاز به مناطق بافتی خاص دارند. اگرچه مکانیسم‌های مولکولی کلونیزاسیون توموری در محل‌های دوردست، در حال کشف شدن هستند، به نظر می‌رسد که موضوع ثابت و اصلی این است که سلول‌های توموری سیتوکاین‌ها، فاکتورهای رشد و پروتئازهایی را ترشح می‌کنند که بر روی سلول‌های استرومایی مقیم عمل می‌کنند که به نوبهٔ خود منطقهٔ متاستاز را برای سلول سرطانی قابل سکونت می‌کند.

متاستاز

پرسش بسیار مهم در انکولوژی این است که چرا تنها برخی از تومورها متاستاز می‌دهند ولی برخی دیگر فقط به صورت موضعی تهاجم پیدا می‌کنند؟ حتی در مورد تومورهایی که متاستاز می‌دهند، تفاوت‌هایی در شیوع و میزان وسعت متاستاز وجود دارد. باید این واقعیت را پذیرفت که هنوز پاسخ‌های قانع کننده‌ای وجود ندارند. برخی تفاوت‌ها در متاستاز به روشنی مرتبط با تفاوت‌های ذاتی در رفتار تومورهای خاص است؛ برای مثال، کارسینوم سلول کوچک ریه در حقیقت همیشه به مناطق دوردست متاستاز می‌دهد، در حالی که در تومورهایی همچون کارسینوم سلول بازال، متاستاز بیشتر یک استثنا است تا یک قانون. به طور کلی، تومورهای بزرگ با احتمال بیشتری از تومورهای کوچک متاستاز می‌دهند، شاید بدین دلیل که (اگر تمام موارد دیگر برابر و یکسان باشند) تومورهای بزرگ در بیمار به مدت طولانی‌تری حضور داشته‌اند و شانس بیشتری برای متاستاز وجود دارد. با این وجود، اندازه و نوع تومور نمی‌توانند به درستی توجیه کنندهٔ رفتار تومورها باشند و هنوز این پرسش وجود دارد که آیا متاستاز صرفاً به طور احتمالی رخ می‌دهد (رخداد شانسی توسط زمان و تعداد سلول تومور چندین برابر می‌شود) یا بیان‌گر تفاوت‌های ذاتی در پتانسیل متاستازی یک تومور نسبت به تومور دیگر است (یک مدل قطعی).

مدل قطعی چنین فرض می‌کند که متاستاز در تومورهای خاصی اجتناب‌ناپذیر است، زیرا در همین زمان که سلول‌های توموری رشد می‌کنند، به طور تصادفی جهش‌هایی را جمع می‌کنند که برای متاستاز ضروری هستند. با این وجود، ثابت شده است که شناسایی جهش‌های اختصاصی متاستاز و الگوهای اختصاصی بیان ژن در متاستاز دشوار است. یک نظریهٔ دیگر این است که برخی از تومورها تمام جهش‌های مورد نیاز برای متاستاز را در ابتدای پیدایش خود کسب می‌کنند و اینها تومورهایی هستند که سرنوشت‌شان پیشرفت و گسترش است. براساس این نظریه، متاستاز یک ویژگی ذاتی تومور است که در مراحل اولیه در طول کارسینوژنز ایجاد شده است. این مکانیسم‌ها با هم در تناقض نیستند و موضوعی برای تحقیقات آینده می‌باشند.

یک سؤال مطرح دیگر این است که آیا ژن‌هایی وجود دارند که ارتباط اساسی یا منحصر به فرد آنها، کنترل بیان پروتئین‌هایی است که متاستاز را افزایش می‌دهند. از جمله کاندیداهای این انکوژن‌های متاستازی، ژن‌های کدکنندهٔ SNAIL و TWIST می‌باشند که عوامل رونویسی بوده و نقش

اولیه آنها تقویت فرآیندی به نام تبدیل اپی‌تلیوم به مزانشیم[1] (EMT) می‌باشد. در جریان EMT، در سلول‌های کارسینوم، نشانگرهای خاص اپی‌تلیوم (مثل E - کادهرین) تنظیم کاهشی و نشانگرهای خاص مزانشیم (مثل ویمنتین و اکتین عضله صاف) تنظیم افزایشی می‌یابند. این تغییرات مولکولی با تغییرات فنوتیپی، مثل تغییر ریخت‌شناسی از شکل چندوجهی سلول اپی‌تلیوئید به یک شکل مزانشیمی دوکی همراه با افزایش تولید آنزیم‌های پروتئولیتیک، همراهی دارد که مهاجرت و تهاجم را تسهیل می‌کنند. به نظر می‌رسد این تغییرات ایجاد یک فنوتیپ پیش مهاجرتی می‌نمایند که جهت متاستاز ضروری است. به نظر می‌رسد از دست‌رفتن بیان E - کادهرین، حادثه‌ای کلیدی در EMT باشد و هم چنین ژن‌های SNAIL و TWIST سرکوب‌گرهای رونویسی می‌باشند که باعث تنظیم کاهشی بیان E - کادهرین می‌شوند. اینکه چگونه بیان این فاکتورهای تنظیم‌کننده رونویسی اصلی در سرطان‌ها تحریک می‌شوند، مشخص نیست.

فرار از پایش سیستم ایمنی[2]

درمان‌هایی که سیستم ایمنی میزبان را قادر به شناسایی و تخریب سلول‌های سرطانی کند، در حال تبدیل شدن به واقعیت است که عمدتاً ناشی از درک درست‌تری از مکانیسم‌هایی است که سلول‌های سرطانی با استفاده از آنها از پاسخ میزبان فرار می‌کنند. پاول ارلیش ابتدا این ایده را مطرح کرد که سلول‌های توموری به عنوان "ماده خارجی" می‌توانند شناسایی و توسط سیستم ایمنی حذف شوند. متعاقباً، لوئیس توماس و مک‌فارلن بورنت به این مفهوم رسیدند که واژهٔ پایش ایمنی را خلق کردند، براساس اینکه عملکرد طبیعی سیستم ایمنی همواره در حال "اسکن" کردن بدن برای یافتن ظهور سلول‌های بدخیم و تخریب آنها است. این ایده توسط بسیاری از مشاهدات و مطالعات مورد حمایت قرار گرفته که عبارتند از: نشان دادن مستقیم سلول‌های T اختصاصی تومور و آنتی‌بادی‌هایی در بیماران، اطلاعاتی که نشان داده‌اند وسعت و کیفیت ارتشاح ایمنی در سرطان‌ها اغلب با پیامد بیماری مرتبط است، افزایش بروز سرطان‌های خاصی در انسان‌ها و موش‌های دچار نقص ایمنی و در نهایت جدیدترین و مستقیم‌ترین یافته یعنی موفقیت چشمگیر ایمونوتراپی در درمان چندین سرطان.

فاکتورهای خاصی که نتیجهٔ تعاملات بین سلول‌های توموری و سیستم ایمنی میزبان را تعیین می‌کنند بیشمارند و هنوز در حال بیشترشدن می‌باشند. در برخورد با این پیچیدگی، توجه به تعدادی اصول فراگیر مفید است:

- سلول‌های سرطانی انواعی از آنتی‌ژن‌ها را بیان می‌کنند که سیستم ایمنی میزبان را تحریک می‌کنند که به نظر می‌رسد نقش مهمی در جلوگیری از بروز سرطان‌ها دارند.
- علی‌رغم آنتی‌ژنیسیتهٔ سلول‌های سرطانی، پاسخ ایمنی به تومورهای ایجاد شده ناکارآمد است و در برخی موارد ممکن است در حقیقت رشد تومور را افزایش دهد که این امر به دلیل تغییرات اکتسابی است که به سلول‌های سرطانی اجازهٔ فرار از پاسخ‌های ایمنی ضد توموری را می‌دهد و موجب تحریک پاسخ‌های ایمنی پیش‌توموری می‌شوند.
- مکانیسم‌های مشخص فرار ایمنی و "دستکاری ایمنی[3]" توسط سلول‌های سرطانی، منجر به ابداع ایمونوتراپی‌های مؤثر جدید شده است که با فعال کردن مجدد پاسخ‌های ایمنی نهفتهٔ میزبان عمل می‌کنند.

آنتی‌ژن‌های توموری

سرطان‌ها انواع مختلفی از آنتی‌ژن‌ها را بیان می‌کنند که توسط سیستم ایمنی به عنوان عامل بیگانه شناخته می‌شوند. چندین منبع برای این آنتی‌ژن‌های توموری شناخته شده است.

- جهش‌های متنوع می‌توانند توالی‌های پروتئینی جدیدی (نئوآنتی‌ژن) تولید کنند که سیستم ایمنی آنها را ندیده است و بنابراین نسبت به آنها مقاوم نیست و می‌تواند واکنش نشان دهد. علاوه بر جهش‌های محرک پاتوژنیک، جهش‌های رهگذر نیز باعث ایجاد نئوآنتی‌ژن‌ها می‌شوند. اینها ممکن است به ویژه در سرطان‌هایی که ناشی از مواجههٔ عوامل جهش‌زا (نور خورشید، دود) هستند، فراوان باشند. از میان توالی پروتئین‌های جدیدی که توسط ژن‌های جهش یافته درگیر می‌شوند، تنها آنهایی که به مولکول‌های HLA خاص میزبان متصل شوند به عنوان آنتی‌ژن عمل می‌کنند و بنابراین می‌تواند به سلول‌های T میزبان ارائه شوند.
- پروتئین‌های غیرجهش یافتهٔ بیان شده توسط سلول‌های توموری نیز می‌تواند پاسخ ایمنی میزبان را تحریک کند. یکی از این آنتی‌ژن‌ها، تیروزیناز است که یک آنزیم دخیل در بیوسنتز ملانین است و تنها در ملانوسیت‌های طبیعی و

1- Epithelial-mesenchymal transition
2- Evasion of immune surveillance
3- Immunomanipulation

ملانوماها بیان می‌شود. جالب است که سیستم ایمنی قادر به پاسخدهی به این آنتی‌ژن خودی طبیعی است. توجیه احتمالی این است که تیروزینازی که به طور طبیعی در مقادیر اندکی تولید و در تعداد کمی از سلول‌های طبیعی بیان می‌شود، توسط سیستم ایمنی شناسایی نمی‌شود و موجب القای تحمل نمی‌گردد. گروه دیگری از آنتی‌ژن‌های توموری به نام آنتی‌ژن‌های سرطان-بیضه[1] می‌باشند که توسط ژن‌هایی که در تمام بافت‌های بالغین بجز سلول‌های ژایا در بیضه خاموش هستند، کدگذاری می‌شوند و به همین دلیل نامگذاری شده‌اند. اگرچه این پروتئین در بیضه حضور دارد، در سطح سلول به شکلی که توسط سلول‌های CD8+ T شناسایی شود، بیان نمی‌شود، زیرا اسپرم مولکول‌های MHC کلاس I را بیان نمی‌کند. بنابراین، برای تمام اهداف بالینی، این آنتی‌ژن‌ها اختصاصی تومور هستند و بنابراین قادر به تحریک پاسخ‌های ایمنی ضد تومور هستند.

- پروتئین‌های ویروسی گروه مهم دیگری از آنتی‌ژن‌های توموری شامل پروتئین‌های ویروسی هستند که در سلول‌های سرطانی تغییر شکل یافته توسط ویروس‌های انکوژن، بیان می‌شوند. قوی‌ترین این آنتی‌ژن‌ها، پروتئین‌هایی هستند که توسط سلول‌هایی بیان می‌شوند که به طور نهفته توسط ویروس‌های DNAدار آلوده شده‌اند. مهم‌ترین این ویروس‌ها ویروس پاپیلومای انسانی (HPV) و ویروس اپشتین بار (EBV) می‌باشند. شواهد بسیاری وجود دارند که لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک (CTLs) آنتی‌ژن‌های ویروسی را شناسایی می‌کنند و نقش‌های مهمی را در پایش علیه تومورهای القاءشده توسط ویروس از طریق توانایی شناسایی و کشتن سلول‌های آلوده به ویروس ایفا می‌کنند. به طور جالبی، سرطان‌های متعددی که ناشی از ویروس‌های انکوژن هستند از جمله کارسینوم سرویکس ناشی از HPV و لنفوم سلول B ناشی از EBV، به میزان بسیار بالاتری در افراد دچار نقص ایمنی سلول T مانند افراد آلوده به HIV بروز می‌کنند.

پاسخ‌های ایمنی مؤثر نسبت به آنتی‌ژن‌های توموری

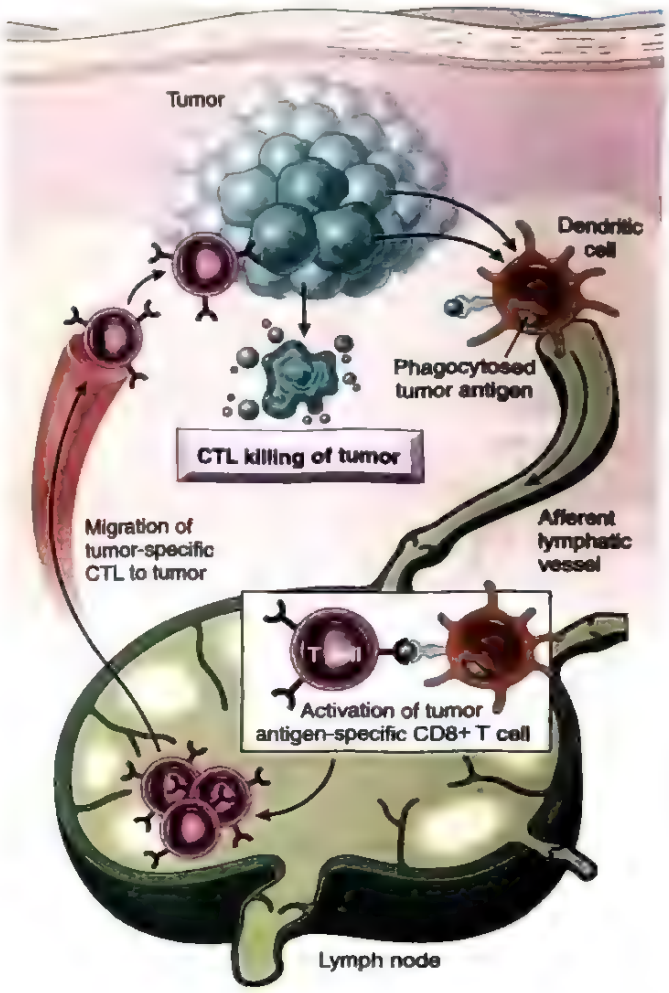
مکانیسم ایمنی اصلی حذف تومورها کشتن سلول‌های توموری توسط لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک که اختصاصی برای آنتی‌ژن‌های تومور هستند می‌باشد. به نظر می‌رسد که احتمالاً واکنش‌های ایمنی به سرطان‌ها توسط مرگ سلول‌های سرطانی آغاز می‌شوند که تا حدودی در تمام سرطان‌ها به دلیل رشد تنظیم نشده، استرس‌های متابولیک و هیپوکسی ناشی از خونرسانی ناکافی رخ می‌دهد. هنگامی که سلول‌های توموری می‌میرند، «سیگنال‌های خطر[2]» را آزاد می‌کنند (الگوهای مولکولی ناشی از تخریب، فصل ۵ را مشاهده کنید) که سلول‌های ایمنی ذاتی را تحریک می‌کنند، از جمله فاگوسیت‌های مقیم و سلول‌های ارائه کننده آنتی‌ژن. تصور می‌شود که برخی از سلول‌های مرده توسط سلول‌های دندریتیک فاگوسیته می‌شوند که به گره‌های لنفی درناژ کننده مهاجرت می‌کنند و نئوآنتی‌ژن‌های توموری را در زمینهٔ مولکول‌های MHC کلاس I ارائه می‌کنند. آنتی‌ژن‌های توموری ارائه شده، توسط لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک اختصاصی آنتی‌ژن (CTL) که فعال شده‌اند، شناسایی شده و این سلول‌ها تکثیر می‌شوند و در محل تومور لانه می‌گزینند که آنتی‌ژن‌ها را در آنجا شناسایی کرده و سلول‌های توموری ارائه کنندهٔ آنتی‌ژن‌ها در زمینهٔ مولکول‌های MHC کلاس I خود، را می‌کشند (شکل ۲۸-۶). سلول‌های T یاریگر تولید کنندهٔ IFN-γ از زیرگروه Th1 که ممکن است توسط شناسایی آنتی‌ژن‌های توموری القا شوند، می‌توانند ماکروفاژها را فعال کنند و همچنین در تخریب تومورها مشارکت کنند.

همان‌طور که به طور مختصر بیان خواهد شد، برخی از قوی‌ترین شواهد برای اهمیت پاسخ‌های CTL در پایش ایمنی، از مشخص شدن ویژگی‌های سرطان‌های انسانی حاصل می‌شوند، چرا که این سرطان‌ها اغلب جهش‌های اکتسابی دارند که از شناسایی سلول‌های توموری به عنوان "عامل بیگانه" توسط CTLها جلوگیری می‌کند. همچنین در بسیاری از مطالعات پیرامون انواع بسیاری از تومورهای انسانی به این امر توجه شده است که سطوح بالایی از CTLهای ارتشاحی و سلول‌های Th1 با پیامدهای بالینی بهتری توأم می‌باشند. در حالی که دیگر انواع سلولی مانند سلول‌های کشنده طبیعی (NK) نیز در پاسخ‌های ضد توموری دارای نقش می‌باشند، تصور می‌شود که کیفیت و قدرت پاسخ‌های CTL دارای اهمیت برجسته‌تری هستند.

فرار سرطان‌ها از سیستم ایمنی

پاسخ‌های ایمنی اغلب قادر به کنترل رشد تومور نیستند زیرا که سرطان‌ها از شناسایی سیستم ایمنی فرار می‌کنند و

1- Cancer-testis antigens 2- Danger signals



شکل ۲۸-۶. شناسایی آنتی‌ژن‌های توموری و القای پاسخ ضد توموری سلول T سیتوتوکسیک CD8+.

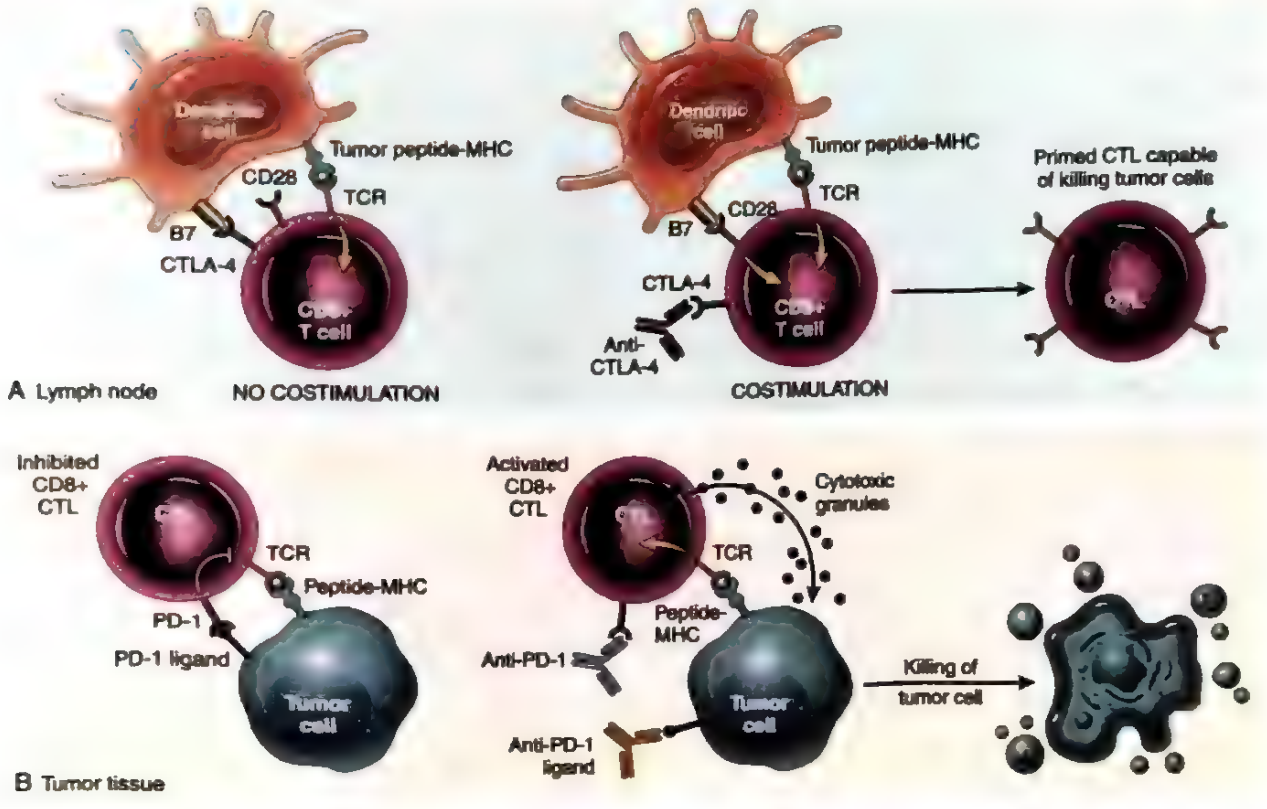
یا در برابر مکانیسم‌های اجرایی سیستم ایمنی مقاومت می‌کنند. از آنجایی که سیستم ایمنی قادر به شناسایی و حذف سرطان‌های در حال ظهور است، تومورهایی که از نظر بالینی به اندازه‌های قابل توجهی می‌رسند باید متشکل از سلول‌هایی باشند که یا توسط سیستم ایمنی میزبان غیرقابل مشاهده‌اند یا فاکتورهایی را بیان می‌کنند که به طور فعالی ایمنی میزبان را سرکوب می‌کنند. واژهٔ **ویرایش ایمنی سرطان**[1] برای توصیف توانایی سیستم ایمنی جهت افزایش انتخاب داروینی در زیرگروه‌های توموری استفاده می‌شود که بسیار قادر به فرار از ایمنی میزبان هستند و یا قادر به دستکاری سیستم ایمنی برای اهداف بدخیمی خودشان می‌باشند. از آنجایی که به نظر می‌رسد پاسخ‌های CTL مهم‌ترین دفاعی هستند که میزبان علیه تومورها دارد، جای تعجب نیست که سلول‌های توموری انواعی از تغییرات را نشان می‌دهند تا از پاسخ‌های CTL بگریزند. اینها شامل جهش‌های اکتسابی در β_2 میکروگلوبولین است که از انسجام مولکول‌های MHC عملکردی کلاس I جلوگیری می‌کند و موجب افزایش بیان انواعی از پروتئین‌هایی می‌شود که فعالیت یا عملکرد CTL را مهار می‌کنند. این پروتئین‌ها از طریق فعال کردن آن چه که نقاط **بازرسی ایمنی**[2] نامیده می‌شوند عمل می‌کنند، که این نقاط مسیرهای مهاری هستند که به طور طبیعی برای حفظ تحمل خودی و کنترل اندازه و مدت پاسخ‌های ایمنی حیاتی بوده و همچنین آسیب بافتی جانبی را به حداقل می‌رسانند.

یکی از شناخته شده‌ترین نقاط بازرسی ایمنی، پروتئینی است به نام PD-L1 (لیگاند مرگ سلولی برنامه‌ریزی شدهٔ ۱[3]) که اغلب بر سطح سلول‌های توموری و همچنین سلول‌های میلوییدی مثل ماکروفاژها در ارتشاح توموری بیان می‌شوند (شکل ۲۹-۶). هنگامی که PD-L1 به گیرنده خود به نام PD-1، بر روی CTL متصل می‌شود، این سلول‌ها بدون پاسخ می‌شوند و توانایی خود را برای کشتن سلول‌های توموری از دست می‌دهند. مطالعات تجربی چندین مسیر بازرسی ایمنی دیگری را شناسایی کرده‌اند که شامل لیگاندها و گیرنده‌های مختلفی می‌باشند که در فرار تومورها از ایمنی دارای نقش هستند.

یکی از آنها CTLA4 است که گیرنده دیگری است که بر روی سلول‌های T بیان می‌شود و عملکرد سلول T را مهار می‌کند. سلول T پاسخ دهنده به آنتی‌ژن‌های توموری، بیان PD1 و CTLA4 را افزایش می‌دهند که در حالت طبیعی این دو مولکول تنظیم کننده، واکنش‌های سیستم ایمنی را کاهش می‌دهند.

کشف نقاط بازرسی که ایمنی ضد تومور را خاموش می‌کند منجر به ایجاد آنتی‌بادی‌هایی شده است که این نقاط بازرسی را مسدود می‌کنند و ترمزهای موجود بر روی پاسخ ایمنی را آزاد می‌سازند. درمان‌های مسدودکننده این نقاط بازرسی به عنوان مثال داروهای ضد CTLA4، PD1 و PDL1، در حال حاضر منجر به میزان پاسخ‌های ۳۰-۱۰٪ در انواعی از تومورهای توپر (مثل ملانوما، سرطان ریه، سرطان مثانه) و حتی به میزان بالاتری در برخی از بدخیمی‌های هماتولوژیک مانند لنفوم هوچکین (فصل ۱۰) شده است. از

1- Cancer immunoediting 2- Immune checkpoints
3- Programmed cell death ligand 1



شکل ۲۹-۶. فعال‌شدن پاسخ ایمنی ضد توموری میزبان از طریق مهارکننده‌های نقطه بازرسی. (A) مسدود شدن مولکول سطحی CTLA4 با یک آنتی‌بادی مهارکننده به سلول‌های T CD8+ سیتوتوکسیک (CTLs) اجازه می‌دهد تا به گیرنده‌های کمکی خانوادهٔ B7 متصل شود که منجر به فعال‌شدن سلول T می‌گردد. (B) انسداد گیرنده PD-1 یا لیگاند PD-1 توسط آنتی‌بادی‌های مهارکننده موجب لغو سیگنال‌های مهاری منتقله توسط PD-1 می‌شود که مجدداً منجر به فعال‌شدن CTLها می‌گردد. CTLA4: پروتئین مرتبط با لنفوسیت T سیتوتوکسیک ۴، MHC: کمپلکس سازگاری نسجی اصلی، PD-1: مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده ۱؛ PD-L1: لیگاند مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی ۱، TCR: گیرنده سلول T.

آنجایی که این نقاط بازرسی برای جلوگیری از پاسخ‌هایی به آنتی‌ژن‌های خودی ایجاد شده‌اند (فصل ۵)، تعجب‌آور نیست که بیماران درمان شده با این داروهای مسدود کننده نقاط بازرسی، مبتلا به انواعی از تظاهرات خودایمنی مختلف مانند کولیت و انواع دیگر التهاب سیستمیک می‌شوند. اکثر این واکنش‌ها می‌توانند توسط داروهای ضد التهاب کنترل شوند، اما گاهی اوقات این واکنش‌ها به قدری شدید هستند که درمان بایستی قطع شود. درمان با مهارکننده‌های نقاط بازرسی توانایی القاء خاموشی طولانی‌مدت بیماری و حتی درمان قطعی را دارد، چرا که وقتی سیستم ایمنی رها می‌شود منجر به ایجاد لنفوسیت‌های خاطره‌ای می‌گردد که برای مدت‌های طولانی به حفاظت از بدن ادامه می‌دهند. یکی از مشکلات درمان با داروهای مهارکننده نقاط بازرسی این است که علی‌رغم امیدوارکننده بودن آنها، تنها تعداد محدودی از تومورها به این داروها پاسخ می‌دهند. تلاش‌های بسیار در حال انجام است تا فهمیده شود که چرا این اتفاق می‌افتد و چگونه می‌توان فراوانی تومورهای پاسخ دهنده به این داروها را افزایش داد. همان‌گونه که قابل پیش‌بینی است، تومورهای دارای جهش‌های فراوان (اغلب ثانویه به نقایص ترمیم ناهمخوانی یا نقص DNA پلی‌مراز) نئوآنتی‌ژن‌های فراوانی تولید می‌کنند که در مجموع نسبت به داروهای مهارکننده نقاط بازرسی پاسخ بیشتری را نشان می‌دهند. در واقع، این نوع درمان برای تمام کانسرهای عودکننده یا متاستاتیک که دچار نقص ترمیم ناهمخوانی هستند مورد تأیید قرار گرفته که این مسأله فارغ از تظاهرات بافت‌شناسی یا نوع سلول منشأ سرطان می‌باشد و این نوع درمان در واقع اولین مثال از درمان سرطان صرفاً براساس ویژگی‌های خاص جهشی تومور است.

پاسخ قابل توجه سرطان‌های پیشرفته به مهارکننده‌های نقطهٔ بازرسی ایمنی، موجب صرف انرژی بر روی اقدامات دیگر

متمرکز بر تقویت ایمنی، برای غلبه بر سرطان شده است. اینها شامل تلاش‌هایی جهت ایجاد واکسن‌های توموری شخصی شده با استفاده از نئوآنتی‌ژن‌های شناسایی شده در تومورهای بیماران خاص، به علاوهٔ انواع جدید ایمونوتراپی‌های انتخابی می‌باشد. پیشرفته‌ترین نوع ایمونوتراپی، CTLهای مشتق از بیماران می‌باشند که برای بیان گیرنده‌های آنتی‌ژن کایمریک[1] (CARs) مهندسی شده‌اند. CARs دارای محدوده‌های خارج سلولی متشکل از آنتی‌بادی‌هایی هستند که به آنتی‌ژن‌های توموری متصل می‌شوند و همچنین دارای محدوده‌های داخل سلولی‌اند که سیگنال‌ها را می‌رسانند تا CTLها را به دنبال اتصال آنها با آنتی‌ژن بر سطح سلول‌های توموری فعال کنند. سلول‌های T حاوی CAR، کشنده‌های قوی سلول‌های توموری هستند و در بیماران با انواع خاص سرطان‌های خون مانند لوسمی لنفوبلاستیک حاد سلول B پسرفت‌های طولانی مدت را موجب شده‌اند (فصل ۱۰). با این وجود، سلول‌های T دارای CAR همچنین توأم با عوارض جدی مرتبط با سیتوکاین‌های آزاد شده از CTLهای فعال می‌باشند و امروزه به عنوان خط دوم درمان در بیمارانی که درمان مرسوم اولیه شکست خورده مطرح می‌باشند. همچنین علیرغم موفقیت در درمان سرطان‌های خونی، ولی هنوز درمان با سلول CAR T برای تومورهای توپر در حال بررسی است.

علاوه بر عوارض ایمونوتراپی، باید ذکر شود که پاسخ ایمنی میزبان به تومورها یک مزیت خالص نیست و مانند شمشیر دو لبه عمل می‌کند. برای مثال، برخی تومورها فاکتورهای اختصاصی را آزاد می‌کنند که عملکرد سلول‌های ایمنی مشخص مانند ماکروفاژها و لنفوسیت‌های Th2 را، در یک الگویی که احتمالاً القای آنژیوژنز، فیبروز بافتی و تجمع ماکروفاژهایی که از مسیر آلترناتیو (M2) فعال شده‌اند می‌باشد، تغییر می‌دهند. در فصل ۲ گفته شد که این ماکروفاژها توأم با سرکوب پاسخ ایمنی در طول ترمیم زخم می‌باشند. این نوع از پاسخ‌ها احتمال دارد که موجب القای رشد تومور می‌شوند.

به طور خلاصه، در حالی که آینده برای ایمونوتراپی سرطان بسیار روشن به نظر می‌رسد، موانع مهم باید شفاف شوند. در حال حاضر، پاسخ و مقاومت به مهارکننده‌های نقاط بازرسی ایمنی، غیرقابل پیش‌بینی هستند چرا تنها گروهی از سرطان‌ها مثل ملانوم یا سرطان ریه به داروهای مهارکننده بررسی پاسخ می‌دهند؟ بیومارکرهای جدیدی برای پیگیری درمان مناسب‌تر در بیماران خاص مورد نیاز است.

ناپایداری ژنومی به عنوان عامل بدخیمی

انحرافاتی که سبب افزایش میزان جهش‌ها می‌شوند در سرطان‌ها شایع هستند و اکتساب جهش‌های محرک که منجر به تغییر شکل بدخیمی و پیشرفت تومور می‌شوند را تسهیل می‌بخشند. هشت خصوصیت مشخص‌کنندهٔ بدخیمی که همهٔ آنها توسط تغییرات ژنتیکی در ژن‌های سرطان ایجاد می‌شوند، در بخش قبلی شرح داده شده‌اند. چگونه این جهش‌ها ایجاد می‌گردند؟ اگر چه عوامل محیطی جهش‌زا (برای مثال، مواد شیمیایی، پرتوتابی، نور خورشید) شایع هستند، کانسرها پیامدهای نسبتاً نادر این مواجهه با عوامل محیطی هستند. این مسأله ناشی از توانایی سلول‌های طبیعی برای حس و ترمیم آسیب DNA است.

با توجه به چندین اختلال وراثتی که در آنها ژن‌های موثر در ترمیم DNA ناقص هستند، اهمیت ترمیم DNA در حفظ تمامیت ژنوم، بیش از پیش مشخص می‌گردد. افرادی که با این نقایص وراثتی در ژن‌های ترمیم DNA متولد شده‌اند، افزایش خطر زیادی در ابتلا به سرطان از خود نشان می‌دهند. نقایص در چند سیستم ترمیم DNA (ترمیم ناهمخوانی[2]، ترمیم برش نوکلئوتید، ترمیم نوترکیبی هومولوگ و ویرایش DNA پلیمراز) اساس این بیماری‌های ارثی را تشکیل می‌دهند که در ادامه توضیح داده می‌شود. به علاوه، به طور مختصر چندین وضعیت را مورد بررسی قرار خواهیم داد که در آنها سایر انواع خاصی ناپایداری اکتسابی ژنومی در وقوع سرطان دخالت دارند.

سندرم سرطان کولورکتال غیر پولیپوزی وراثتی.

نقش ژن‌های ترمیم DNA در ایجاد استعداد نسبت به سرطان به نحو برجسته‌ای با سندرم کارسینوم کولورکتال غیرپولیپوزی وراثتی[3] (HNPCC که سندرم لینچ هم نام دارد) نشان داده شده است. این اختلال با کارسینوم خانوادگی کولون که به طور غالب سکوم و کولون پروگزیمال را درگیر می‌کند، مشخص می‌شود (فصل ۱۳)، و ناشی از نقایص در ژن‌های مؤثر در ترمیم ناهمخوانی DNA می‌باشد. زمانی که یک رشته DNA رونویسی می‌شود، محصولات این ژن‌ها به عنوان "کنترل کنندهٔ صحت[4]" عمل می‌کنند. برای مثال، در صورتی که به جای جفت‌شدن طبیعی A با T، به طور اشتباهی جفت‌شدن G با T

1- Chimeric antigen receptors
2- Mismatch repair
3- Hereditary nonpolyposis clonic cancer syndrome
4- Spell checkers

روی دهد، ژن‌های ترمیم‌کننده ناهمخوانی، این نقص را ترمیم می‌کنند. بدون این "تصحیح خوان‌ها"[1]، خطاها به میزان زیادی تجمع پیدا می‌کنند.

جهش در حداقل چهار ژن ترمیم‌کننده ناهمخوانی به عنوان عامل زمینه‌ای در HNPCC یافت شده است (فصل ۱۳). هر فرد مبتلا، یک کپی ناقص از یکی از چند ژن ترمیم ناهمخوانی DNA را به ارث برده و دومین ژن ناقص را در سلول‌های اپی‌تلیومی کولون به صورت اکتسابی به دست می‌آورد (به عنوان ضربه دوم). بنابراین، ژن‌های جهش یافتهٔ ترمیم DNA فقط به طور غیرمستقیم بر رشد سلول اثر می‌گذارند و این کار را با ایجاد زمینه مناسب برای بروز جهش در ژن‌های دیگر در طی فرآیند تقسیم طبیعی سلول انجام می‌دهند. یکی از یافته‌های شاخص در ژنوم بیماران دچار نقص ترمیم ناهمخوانی، ناپایداری میکروساتلیت[2] (MSI) می‌باشد. میکروساتلیت‌ها، تکرار توالی یک تا شش نوکلئوتید در طول ژنوم هستند. در تومورهای معمولی، طول این میکروساتلیت‌ها ثابت است. برعکس، در تومورهای رخ داده در بیماران مبتلا به HNPCC، این ساتلیت‌ها ناپایدار شده و طول آنها کم یا زیاد می‌گردد. HNPCC فقط مسؤول ۲ تا ۴ درصد تمام سرطان‌های کولون می‌باشد، ولی MSI در حدود ۱۵ درصد سرطان‌های تک‌گیر نیز دیده می‌شود که مشخصاً ناشی از جهش‌های اکتسابی است که عملکرد ژن‌های ترمیم ناهمخوانی را مختل می‌کنند.

گزرودرما پیگمنتوزوم. گزرودرما پیگمنتوزوم یک بیماری اتوزوم مغلوب ناشی از نقص در ترمیم DNA است که با افزایش خطر سرطان‌های پوستی ناشی از مواجهه با نور خورشید توأم می‌باشد. اشعه ماورای بنفش در نور خورشید (UV) باعث اتصال متقاطع رزیدوهای پیریمیدینی گردیده و از تکثیر طبیعی DNA، جلوگیری می‌نماید. این آسیب در DNA از طریق سیستم ترمیمی برش نوکلئوتید اصلاح می‌گردد. در سیستم ترمیمی برش نوکلئوتید، چندین پروتئین دخالت دارند و فقدان ارثی هر یک از آنها می‌تواند باعث گزرودرماپیگمنتوزوم گردد.

بیماری‌های ناشی از نقص در ترمیم DNA بر اثر نوترکیبی همولوگ. اختلالات اتوزومی مغلوب شامل سندرم بلوم، آتاکسی تلانژکتازی و کم خونی فانکونی وجود دارند که با افزایش حساسیت DNA نسبت به عوامل آسیب‌رسان DNA مثل پرتوتابی یونیزان (در سندرم بلوم و آتاکسی - تلانژکتازی) و یا عوامل اتصال متقاطع دهندهٔ DNA مثل برخی داروهای شیمی‌درمانی (در کم‌خونی فانکونی) مشخص می‌گردند. فنوتیپ آنها پیچیده است و علاوه بر استعداد ابتلا نسبت به سرطان، شامل خصوصیاتی مثل علایم عصبی (آتاکسی - تلانژکتازی)، کم‌خونی (آنمی فانکونی) و نقایص تکامل (سندرم بلوم) است. ژن جهش یافته در آتاکسی - تلانژکتازی، *ATM* می‌باشد که یک پروتئین کینازی را کد می‌کند که در "حس" آسیب DNA ناشی از پرتوتابی یونیزان و سپس فعال‌کردن P53 برای آغاز پاسخ تخریب DNA مهم می‌باشد.

از مطالعه سرطان وراثتی پستان، شواهدی مربوط به نقش ژن‌های ترمیم DNA به عنوان منشأ سرطان به دست آمده است. **جهش‌های رده سلولی زایا در دو ژن BRCA1 و BRCA2 که در ترمیم DNA به واسطه نوترکیبی همولوگ دخالت دارند، ۵۰ درصد موارد سرطان خانوادگی پستان را تشکیل می‌دهد.** زنان ناقل جهش در ژن BRCA1، علاوه بر سرطان پستان، دارای افزایش خطر قابل توجهی در میزان ابتلا به سرطان‌های اپی‌تلیومی تخمدان هستند و مردان مبتلا هم دارای افزایش خطر جزئی در سرطان پروستات می‌باشند. به طور مشابهی، جهش‌های رده زایا در ژن BRCA2، خطر سرطان پستان در زنان و مردان و همچنین خطر سرطان‌های تخمدان، پروستات، پانکراس، مجاری صفراوی، معده، ملانوسیت‌ها و لنفوسیت‌های B را زیاد می‌کند. سلول‌هایی که پروتئین‌های طبیعی BRCA1 یا BRCA2 را ندارند، مستعد ایجاد بازآرایی کروموزومی و آنوپلوئیدی شدید ناشی از نقص در نوترکیبی همولوگ می‌باشند که این مکانیسم نوترکیبی برای ترمیم انواع خاص از آسیب DNA مورد نیاز است. هر دو کپی BRCA1 و BRCA2 بایستی برای وقوع سرطان غیرفعال شوند.

ناپایداری ژنومی ناشی از جهش‌های DNA پلیمراز. در شرایط طبیعی، DNA پلیمرازهای سلولی دخیل در همانندسازی DNA میزان خطای بسیار کمی دارد. خطا به این صورت تعریف می‌شود که نوکلئوتیدی که با جفت خود روی رشته الگوی DNA تطابق ندارد به آن اضافه شود. این میزان دقت DNA پلیمراز ناشی از فعالیت اگزونوکلئاز ذاتی آن است که به این آنزیم امکان توقف، خارج کردن بازهای ناهمخوان و واردکردن نوکلئوتیدهای مناسب را قبل از اینکه رشته مکمل DNA تکمیل شود می‌دهد. زیرگروهی از سرطان‌های خاص غالباً از نوع کارسینوم اندومتر و کولون، حاوی جهش‌هایی در DNA پلیمراز هستند که باعث از دست رفتن فعالیت ویرایشگری DNA پلیمراز و تجمع جهش‌های جایگزینی

1- Proofreaders
2- Microsatellite instability

نقطه‌ای متعدد در DNA می‌شود. سرطان‌هایی که دارای جهش DNA پلیمراز هستند (عمدتاً سرطان کولون و اندومتر) در میان پرجهش‌ترین سرطان‌های انسان قرار دارند و احتمالاً به دلیل میزان بالای بروز نئوآنتی‌ژن‌ها، پاسخ بسیار عالی به مهارکننده‌های نقاط بازرسی ایمنی نشان می‌دهند.

ناپایداری ژنومی تنظیم شده در سلول‌های لنفوئیدی. همان طور که پیش‌تر توضیح داده شد، ایمنی تطابقی بر توانایی سلول‌های B و T برای متنوع ساختن ژن‌های گیرنده آنتی‌ژن خود، تکیه دارد. پیش‌سازهای سلول‌های B نابالغ و پیش‌سازهای سلول‌های T، یک جفت محصولات ژنی، RAG1 و RAG2 را بیان می‌کنند، که نوترکیبی ژن گیرندهٔ آنتی‌ژن را انجام داده و اجازهٔ یکپارچگی ژن‌های ایمونوگلوبولین عملکردی و ژن‌های گیرندهٔ سلول T را می‌دهند. به علاوه، بعد از مواجهه با آنتی‌ژن، سلول‌های B بالغ یک آنزیم مخصوص به نام سیتوزین دآمیناز القاشده توسط فعالیت[1] (AID)، را بیان می‌کنند که نوترکیبی تبدیل کلاس ژن ایمونوگلوبولین و تنوع ایمونوگلوبولین را از طریق هیپرموتاسیون (افزایش جهش‌ها) سوماتیک کاتالیز می‌کند. هر دو فرآیند تجمع ژن گیرنده آنتی‌ژن و تبدیل کلاس ژن ایمونوگلوبولین و تنوع آن در شکست و اتصال DNA نقش دارند و وقوع خطاها در این مراحل مسئول بسیاری از جهش‌هایی هستند که نئوپلاسم‌های لنفوئیدی را ایجاد می‌کنند که با جزئیات در فصل ۱۰ بحث می‌شود.

التهاب پیش‌برندهٔ تومور به عنوان عامل بدخیمی

سرطان‌های ارتشاحی یک واکنش التهاب مزمن را تحریک می‌کنند. در بیماران مبتلا به سرطان‌های پیشرفته، این واکنش التهابی می‌تواند به اندازه‌ای گسترده باشد که موجب علائم و نشانه‌های سیستمیک گردد مثل آنمی (آنمی بیماری مزمن نامیده می‌شود)، خستگی و کاشکسی. با این وجود، مطالعات انجام شده بر روی مدل‌های حیوانی سرطان چنین پیشنهاد می‌کنند که سلول‌های التهابی همچنین ریزمحیط تومور را تغییر می‌دهند تا بسیاری از شاه‌علامت‌های سرطان را موجب شوند. این اثرات ممکن است ناشی از تعاملات مستقیم بین سلول‌های التهابی و سلول‌های توموری، یا ناشی از اثرات غیرمستقیم سلول‌های التهابی بر روی سایر سلول‌های استرومایی مقیم به ویژه فیبروبلاست‌ها و سلول‌های اندوتلیال باشند. اثرات احتمالی توانمندسازی سرطان ناشی از سلول‌های التهابی و سلول‌های استرومایی مقیم عبارتند از:

- **آزادکردن فاکتورهایی که تکثیر را القا می‌کنند.** لکوسیت‌های ارتشاح یافته و سلول‌های استرومایی فعال شده، انواع بسیاری از فاکتورهای رشد مانند EGF و پروتئاز را ترشح می‌کنند که می‌توانند فاکتورهای رشد موجود در ماتریکس خارج سلولی (ECM) را آزاد کنند.
- **حذف سرکوبگرهای رشد[2].** همان‌طور که قبلاً ذکر شد، رشد سلول‌های اپی‌تلیال توسط تعاملات سلول- سلول و سلول- ECM سرکوب می‌شود. پروتئازهای آزاد شده از سلول‌های التهابی می‌توانند مولکول‌های چسبندگی را که این تعاملات را ایجاد می‌کنند، تخریب کنند و بدین ترتیب یک سد در برابر رشد تومور را حذف کنند.
- **افزایش مقاومت به مرگ سلولی.** جداشدن سلول‌های اپی‌تلیالی از غشاهای پایه و از تعاملات سلول- سلول، می‌تواند منجر به شکل خاصی از مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده شود. ماکروفاژهای مرتبط با تومور از طریق بیان مولکول‌های چسبندگی مانند اینتگرین‌ها از این نوع مرگ سلولی جلوگیری می‌کنند. اینتگرین‌ها تعاملات فیزیکی مستقیم ماکروفاژها با سلول‌های توموری را افزایش می‌دهند.
- **آنژیوژنز.** سلول‌های التهابی فاکتورهای بیشماری از جمله VEGF را تولید می‌کنند که آنژیوژنز را تحریک می‌کند.
- **تهاجم و متاستاز.** پروتئازهای آزاد شده از ماکروفاژها، از طریق بازآرایی ECM باعث تقویت تهاجم بافتی می‌شوند، در حالی که فاکتورهایی همچون TNF و EGF مستقیماً حرکت سلول توموری را تحریک می‌کنند. همان‌طور که ذکر شد، دیگر فاکتورهای آزاد شده از سلول‌های استرومایی مانند TGF-β ممکن است تبدیل اپی‌تلیالی- مزانشیمی (EMT) را القا کنند که یک اتفاق کلیدی در فرایند تهاجم و متاستاز است.
- **فرار از تخریب سیستم ایمنی.** انواعی از فاکتورهای محلول آزادشده از ماکروفاژها و دیگر سلول‌های استرومایی در ریزمحیط توموری سرکوبگر ایمنی مشارکت دارند. عوامل واسطه‌ای اصلی در این فرآیند شامل TGF-β و فاکتورهای دیگری است که یا موجب فراخوانی و تقویت سلول‌های T

1- Activation-induced cytosine deaminase
2- Removal of growth suppressors

تنظیمی سرکوبگر ایمنی می‌شوند که به همین دلیل سلول‌های سرکوبگر مشتق از ردهٔ میلوئید نام دارند (MDSC) یا عملکرد سلول‌های T سیتوتوکسیک را سرکوب می‌کنند. به علاوه، شواهد بسیاری در مدل‌های سرطانی و همچنین شواهد در حال پدید در بیماری انسانی وجود دارند که سرطان‌های پیشرفته، دارای ماکروفاژهای (M2) فعال شده از طریق مسیر آلترناتیو می‌باشند (فصل ۲). ماکروفاژهای M2 سیتوکاین‌هایی را تولید می‌کنند که موجب افزایش آنژیوژنز، تکثیر فیبروبلاست و رسوب کلاژن می‌شوند که تمامی این موارد معمولاً در سرطان‌های تهاجمی و در زخم‌های در حال ترمیم مشاهده می‌شوند

ملاحظات بالینی مهمی از اصول مطرح شده در بحث شاه‌علامت‌های سرطان به دست آمده است: این شاه‌علامت‌ها یک مسیر راهنما برای ایجاد عوامل دارویی جدید جهت درمان سرطان فراهم می‌کنند (شکل ۳۰-۶).

اتیولوژی سرطان: عوامل کارسینوژنیک

عوامل کارسینوژن موجب تخریب ژنتیکی می‌شوند که قلب کارسینوژنز است. سه گروه از عوامل کارسینوژنیک شناسایی شده‌اند: ۱) مواد شیمیایی، ۲) انرژی تابشی و ۳) عوامل میکروبی. مواد شیمیایی و انرژی تابشی علل اثبات شده سرطان در انسان‌ها می‌باشند و ویروس‌های انکوژن در پاتوژنز تومورها در چندین مدل حیوانی و برخی از تومورهای انسانی دخالت دارند. در مبحثی که پیش رو خواهیم داشت، هر گروه از این عوامل به طور جداگانه در نظر گرفته شده است، ولی ذکر این نکته مهم است که ممکن است چندین عامل هماهنگ با هم یا به طور متوالی برای ایجاد اختلالات ژنتیکی متعدد عمل کنند که وجه مشخصه سلول‌های نئوپلاستیک می‌باشد.

کارسینوژن‌های شیمیایی

از زمانی که جراح لندنی به نام سِر پرسیوال پات، سرطان پوست اسکروتوم را در پاک‌کنندگان لوله بخاری به درستی به مواجهه مزمن با دوده نسبت داد، ۲۰۰ سال می‌گذرد. اتحادیه لوله پاک‌کنندگان دانمارکی، چند سال بعد براساس این مشاهدات تصویب کرد که اعضای این اتحادیه حتماً باید روزانه استحمام کنند. این موضوع سادهٔ سلامت عمومی باعث از میان رفتن سرطان اسکروتوم شد که ادعای سِر پرسیوال پات را اثبات می‌کرد. از آن زمان تاکنون نشان داده شده است که صدها ماده شیمیایی در حیوانات کارسینوژن هستند. فقط توضیح کمی برای بعضی از آنها آورده شده است.

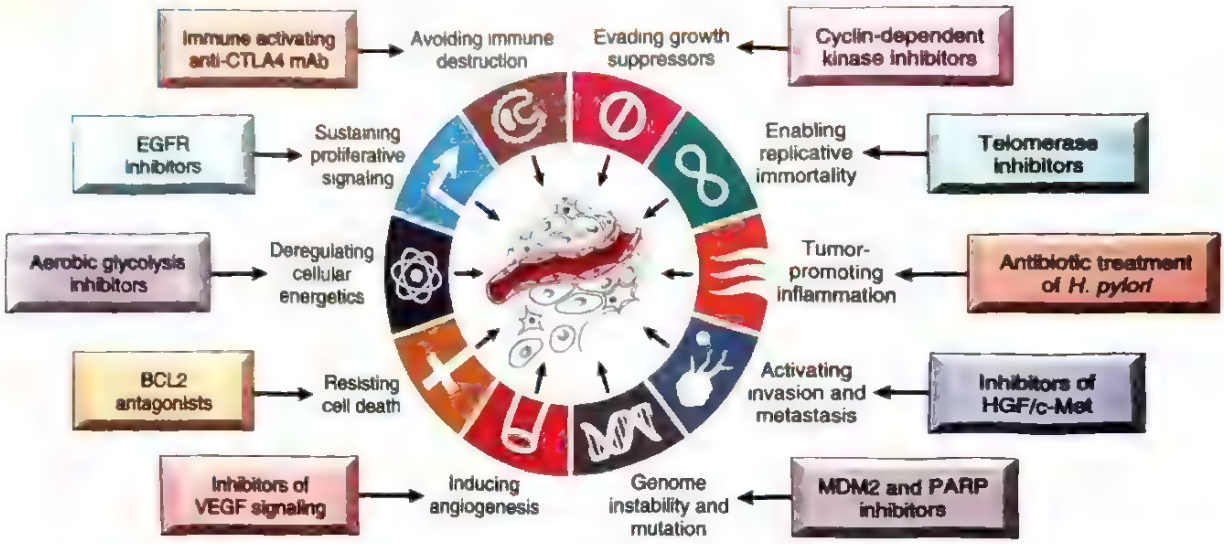
عوامل دارای فعالیت مستقیم

عوامل دارای فعالیت مستقیم، نیاز به هیچ گونه تغییر متابولیک برای کارسینوژن شدن ندارند. آنها به طور کلی کارسینوژن‌های ضعیفی می‌باشند، ولی مهم هستند، زیرا بعضی از آنها داروهای شیمی درمانی سرطان می‌باشند (مثل عوامل آلکیله‌کننده) که جهت درمان انواع خاصی از سرطان (مثل لنفوم هوچکین) مورد استفاده قرار گرفته‌اند و تنها عارضه آنها ایجاد یک شکل ثانویه از سرطان معمولاً لوسمی است. این وضعیت در مورد استفاده از این داروها برای درمان اختلالات غیر نئوپلاستیک مثل آرتریت روماتوئید یا گرانولوماتوز همراه با پلی‌آنژئیت نیز صادق است. خطر ایجاد سرطان القاء شده در این موارد پایین می‌باشد، ولی خطر آنها نشان‌دهندهٔ این است که استفاده از این عوامل باید با احتیاط باشد.

عوامل دارای فعالیت غیرمستقیم

اصطلاح عوامل دارای فعالیت غیرمستقیم به آن دسته از مواد شیمیایی اطلاق می‌شود که به تغییر متابولیک برای تبدیل به یک کارسینوژن نهایی، نیازمند هستند. بعضی از قوی‌ترین کارسینوژن‌های شیمیایی که فعالیت غیرمستقیم دارند هیدروکربن‌های پلی‌سیکلیک هستند که در اثر سوختن سوخت‌های فسیلی، گیاهان و مواد حیوانی ایجاد می‌شوند. برای مثال، بنزو [a] پیرن و کارسینوژن‌های دیگر ناشی از احتراق تنباکو در ایجاد سرطان ریه شرکت دارند. هم چنین ممکن است، هیدروکربن‌های پلی‌سیکلیک در طی فرآیند کباب‌کردن گوشت، از چربی‌های حیوانی تولید گردند و در گوشت و ماهی دودی نیز وجود دارند. در بدن، بنزوپیرن‌ها به اپوکساید تبدیل می‌شوند که با مولکول‌های موجود در سلول، به خصوص DNA و RNA و پروتئین‌ها تشکیل ترکیبات کووالان می‌دهند.

گروه دیگری از عوامل غیرمستقیم، آمین‌های آروماتیک و رنگ‌های آزو می‌باشند. پیش از این که کارسینوژن‌بودن بتا - نفتیل آمین شناخته شود، این ماده مسؤول افزایش ۵۰ برابری در میزان بروز سرطان مثانه کارگران صنایع رنگ آنیلین و صنایع لاستیک، که به شدت در تماس با آن بودند، به شمار می‌رفت. به



شکل ۳۰-۶. اهداف درمانی در شاه‌علامت‌های سرطان. مثال‌های انتخابی از داروهایی که هر یک از شاه‌علامت‌های سرطان را هدف‌گیری می‌کنند و مورد تأیید قرار گرفته و یا در حال تولید هستند نشان داده شده‌اند. CTLA4: پروتئین ۴ مرتبط با لنفوسیت‌های سیتوتوکسیک، EGF-R: گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی، HGF: فاکتور رشد هپاتوسیتی، MDM2: همولوگ مضاعف کوچک موشی ۲، PARP: پلی‌پلی‌مراز (ریبوز - ADP)، VEGF: فاکتور رشد اندوتلیال عروقی.

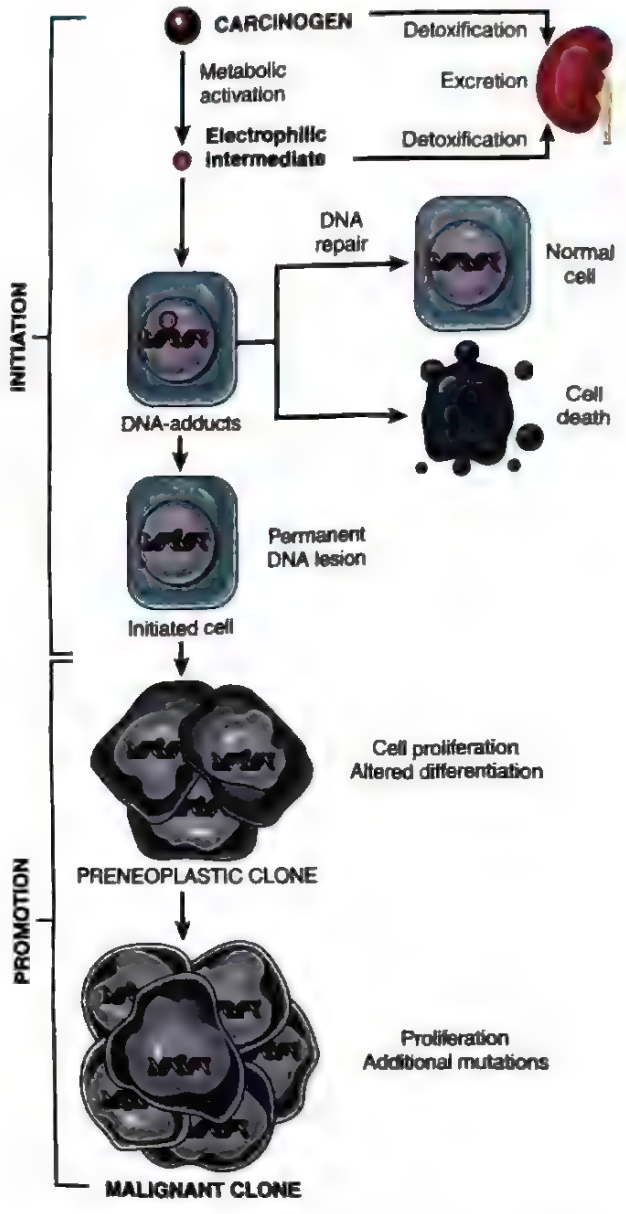
دلیل این که بسیاری از کارسینوژن‌های دارای فعالیت غیرمستقیم برای تبدیل‌شدن به عوامل آسیب‌رسان به DNA، به فعال‌شدن متابولیک نیازمند هستند، بر روی مسیرهای آنزیمی درگیر، توجه بسیاری متمرکز گردیده است، به ویژه، مونواکسیژنازهای وابسته به سیتوکروم P-450. ژن‌هایی که این آنزیم‌ها را کدگذاری می‌کنند، پلی‌مورفیک بوده و در افراد مختلف، فعالیت آنزیمی آنها متفاوت می‌باشد. که این عامل باعث می‌شود میزان خطر در افراد مختلف متفاوت باشد. به عنوان مثال، وجود ایزوفرم‌های مختلف P450 که از نظر توانایی در تبدیل بنزوپیرن به متابولیت‌های کارسینوژن متفاوت هستند، باعث می‌شوند که میزان خطر سرطان ریه در افراد سیگاری با یکدیگر متفاوت باشد.

چند عامل انگشت شمار دیگر نیاز به اشاره مختصری دارند. افلاتوکسین B_1 مورد توجه قرار گرفته است، چرا که عاملی طبیعی است که توسط برخی از گونه‌های آسپرژیلوس که قارچی است که بر روی غلات و آجیل‌هایی که به شیوه غلطی انبار شده‌اند، رشد می‌کند، تولید می‌گردد. ارتباط قوی بین سطوح این آلوده‌کنندهٔ غذایی در رژیم غذایی و میزان بروز کارسینوم هپاتوسلولر، در برخی از مناطق آفریقا و خاور دور وجود دارد. به علاوه کلریدوینیل، آرسنیک، نیکل، کروم، حشره‌کش‌ها، قارچ‌کش‌ها و بی‌فنیل‌های پلی‌کلرینه، در محیط کار و در خانه، کارسینوژن‌های بالقوه محسوب می‌گردند. نهایتاً این که نیتریت‌هایی که به عنوان نگهدارنده به غذا اضافه می‌گردند، نگرانی زیادی را برانگیخته‌اند، زیرا آنها آمین‌های موجود در غذاها را نیتروزیله می‌کنند. نیتروزآمین‌هایی که به این صورت تولید می‌شوند سرطانزا هستند.

مکانیسم‌های عمل کارسینوژن‌های شیمیایی

به علت این که تغییر شکل بدخیم از جهش‌ها ناشی می‌شود، این امر جای تعجب نیست که بیشتر کارسینوژن‌های شیمیایی جهش‌زا می‌باشند. تمام کارسینوژن‌های مستقیم و نهایی، حاوی گروه‌های الکتروفیل به شدت واکنش‌دهنده‌ای هستند که با DNA پیوند شیمیایی برقرار می‌کنند. گرچه، ممکن است هر ژنی هدف کارسینوژن‌های شیمیایی قرار بگیرد، اهداف مهم کارسینوژن‌های شیمیایی، ایجاد جهش در ژن‌های سرطانی مهم از جمله *RAS* و *TP53* هستند که مسئول کارسینوژنز می‌باشند. به علاوه، کارسینوژن شیمیایی اختصاصی مثل افلاتوکسین B_1 ایجاد جهش‌های شاخصی در ژن *TP53* می‌کند. به طوری که شناسایی این جهش‌ها، قویاً آفلاتوکسین را به عنوان مظنون اصلی مطرح می‌کنند. برخی از این جهش‌های امضایی[1] ویژه، همچنین در

1- Signature mutations



شکل ۳۱-۶. شروع و پیشبرد سرطان توسط عوامل کارسینوژن شیمیایی. به عوامل پیشبرنده‌ای که به عنوان پیش‌برنده موجب گسترش کلونال سلول آغاز کننده می‌شوند دقت کنید. بنابراین یک کلون پیش‌نئوپلاستیک را به وجود می‌آورند. تکثیر بیشتر ناشی از فاکتورهای پیش‌برنده یا سایر فاکتورها موجب تجمع جهش‌های اضافی و ظهور یک تومور بدخیم می‌شود.

سرطان‌های ناشی از اشعه UV نور خورشید، مصرف تنباکو و سایر کارسینوژن‌های محیطی دیده می‌شوند. این ارتباطات ابزارهای مفیدی در مطالعات اپیدمیولوژیک بر روی کارسینوژنز شیمیایی محسوب می‌شوند.

کارسینوژن‌بودن برخی مواد شیمیایی با تجویز بعدی پیش‌برنده‌ها (به عنوان مثال استرهای فوربول، هورمون‌ها، فنول‌ها و داروهای خاص) که به خودی خود غیر سرطان‌زا می‌باشند، تقویت می‌گردد. برای تأثیر کافی، مواجهه مکرر یا مداوم با ماده پیش‌برنده باید به دنبال کاربرد مواد شیمیایی جهش‌زا و یا عامل شروع‌کننده[1] روی دهد (شکل ۳۱-۶). در فرآیند کارسینوژنز شیمیایی، توالی شروع‌کننده - پیش‌برنده سؤال مهمی را پیش رو قرار می‌دهد: از آن جایی که پیش‌برنده‌ها جهش‌زا نیستند، چگونه به روند ایجاد تومور کمک می‌کنند؟ اگر چه اثرات پیش‌برنده‌های تومور، پلئوتروپیک هستند، القاء تکثیر سلولی جزء جدا نشدنی پیشرفت تومور محسوب می‌گردد. بیشترین احتمال آن است که در حالی که به کاربردن یک عامل شروع‌کننده، باعث فعال‌شدن یک انکوژن مثل *RAS* به دلیل جهش می‌گردد، به کاربردن پیش برنده در گام بعدی، باعث گسترش کلونال سلول‌های شروع کننده (جهش یافته) می‌شود. کلون شروع شده از سلول‌ها که وادار به تکثیر شده‌اند، جهش‌های بیشتری پیدا کرده و نهایتاً یک تومور بدخیم ایجاد می‌کند. در کارسینوژنز انسانی هم، این مفهوم که تکثیر مداوم سلولی خطر پیدایش جهش و بنابراین تغییر شکل بدخیم را افزایش می‌دهد، کاربرد دارد. برای مثال، هیپرپلازی اندومتر (فصل ۱۷) و افزایش فعالیت بازسازی که آسیب مزمن سلولی کبدی را همراهی می‌کند، با ایجاد سرطان در این اعضا مرتبط است. اگر مکانیسم‌های ترمیم DNA که قبلاً توضیح داده شده، وجود نداشت، بروز سرطان‌های ناشی از مواد شیمیایی با در نظر گرفتن همهٔ احتمالات، میزان بسیار بالاتری را نشان می‌داد. همان‌طور که قبلاً اشاره شد، بیماری‌های وراثتی نادر ناشی از نقص ترمیم DNA مثل گزرودرماپیگمنتوزوم با خطر بسیار افزایش یافته سرطان‌های ناشی از اشعه UV و برخی از مواد شیمیایی همراه می‌باشند.

کارسینوژنز ناشی از پرتوتابی

پرتوتابی، گذشته از منبع آن (اشعه UV نور خورشید، اشعه رادیوگرافی، شکافت هسته‌ای، رادیونوکلئوتیدها) یک کارسینوژن است. معدن‌چیان محافظت نشدهٔ در برابر عناصر رادیواکتیو، از یک افزایش بروز ده برابری در ابتلا به سرطان ریه رنج می‌کشند. پیگیری بازماندگان حمله اتمی به هیروشیما و ناکازاکی، بعد از یک دوره نهفته میانگین حدود ۷ ساله، نشان‌دهندهٔ افزایش بروز قابل توجه در میزان لوسمی می‌باشد. این موضوع در مورد میزان مرگ و میر ناشی از کارسینوم‌های

1- Initiator

تیروئید، پستان، کولون و ریه نیز صادق است. هنوز هم اثرات حادثه نیروگاه هسته‌ای چرنوبیل در اتحاد جماهیر شوروی سابق، به صورت افزایش بروز سرطان در مناطق اطراف، باقی‌مانده است. پرتوتابی درمانی ناحیهٔ سر وگردن می‌تواند سال‌ها بعد، منجر به سرطان‌های پاپیلاری تیروئید گردد.

خصوصیت انکوژنی پرتوهای یونیزان مربوط به اثرات جهش‌زایی آن است، این پرتوها باعث شکست کروموزومی، بازآرایی‌های کروموزومی مانند جابجایی و وارونگی و در موارد کمتر شایع، جهش نقطه‌ای می‌گردند. به نظر می‌رسد جهش‌زاترین شکل آسیب DNA ناشی از پرتوتابی، شکستگی‌های DNA دو رشته‌ای باشد.

اثر انکوژنی اشعه UV توجه خاص را می‌طلبد، چرا که نشان‌دهندهٔ اهمیت ترمیم DNA در روند کارسینوژنز می‌باشد. اشعهٔ UV طبیعی که ناشی از نور خورشید می‌باشد، می‌تواند باعث سرطان پوست (مثلاً ملانوم‌ها، کارسینوم‌های سلول سنگفرشی، و کارسینوم‌های سلول بازال) گردد. افرادی در معرض بیشترین خطر قرار دارند که پوست روشن دارند و در مناطقی زندگی می‌کنند که مقادیر زیادی نور آفتاب دریافت می‌کنند (مثل استرالیا). سرطان‌های پوست غیرملانومایی با میزان مواجههٔ تام تجمعی با پرتوتابی UV ارتباط دارند، در حالی که ملانوم‌ها مرتبط با مواجهه شدید متناوب می‌باشند - همان‌گونه که در حمام آفتاب یا برنزه کردن اتفاق می‌افتد. اشعهٔ UV چندین اثر بیولوژیک بر روی سلول‌ها دارد. آن چه با فرآیند کارسینوژنز ارتباط خاص دارد، توانایی آسیب به DNA از طریق تشکیل دایمرهای پیریمیدینی است که این نوع آسیب DNA معمولاً توسط مسیر ترمیم برش نوکلئوتیدی ترمیم می‌گردد. به علت مواجههٔ وسیع با اشعه UV، امکان دارد سیستم‌های ترمیمی اشباع گردد و در نتیجه سرطان پوست به وجود آید. همان طور که در بالا ذکر شد، بیماران مبتلا به بیماری وراثتی گزرودرمایپگمنتوزوم، نقصی در مسیر ترمیمی برش نوکلئوتید دارند و بنابراین، حساسیت بسیار افزایش یافته‌ای نسبت به سرطان‌های پوستی در آنها، دیده می‌شود.

انکوژنز ویروسی و میکروبی

اثبات شده است که بسیاری از ویروس‌های DNAدار و RNAدار، در طیف گسترده‌ای از حیوانات از قورباغه تا نخستین‌ها، انکوژن می‌باشند. علی‌رغم تحقیقات گسترده فقط چند ویروس محدود، به سرطان‌های انسانی ارتباط داده شده است. هر چند که برخی از این ویروس‌ها به ویژه ویژه پاپیلومای انسانی، ویروس ابشتین‌بار، ویروس هپاتیت B و C در مجموع با ۱۵٪ تا ۲۰٪ سرطان‌ها در سراسر جهان مرتبط می‌باشند. بحث ما بر روی ویروس‌های انکوژن انسانی متمرکز می‌باشد. هم چنین نقشی که برای باکتری هلیکوباکتر پیلوری در سرطان معده در حال روشن‌شدن است، شرح داده می‌شود.

ویروس‌های انکوژنی RNAدار

اگرچه، مطالعه رتروویروس‌های انکوژن در حیوانات، چشم‌اندازهای زیبایی را برای ما دربارهٔ اساس مولکولی سرطان از جمله کشف انکوژن‌ها فراهم کرده است، اما ویروس لوسمی سلول T انسانی نوع ۱ (HTLV-1) تنها رتروویروس انسانی است که به صورت اثبات شده باعث سرطان در انسان می‌گردد.

HTLV-1 باعث لوسمی/ لنفوم سلول T بزرگسالان[1] (ATLL) می‌گردد که در مناطق خاصی از ژاپن، حوزهٔ دریایی کارائیب، آمریکای جنوبی و آفریقا اندمیک است و در سایر نقاط جهان از جمله ایالات متحده به صورت تک‌گیر مشاهده می‌شود. در سراسر جهان، تخمین زده شده است که ۱۵ تا ۲۰ میلیون نفر مبتلا به HTLV-1 می‌باشند. HTLV-1 مانند ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV) عامل ایدز، برای سلول‌های CD4 +T تروپیسم (تمایل) دارد و این زیر مجموعه از سلول‌های T، هدف اصلی تغییر شکل نئوپلاستیک هستند. عفونت در انسان نیاز به انتقال سلول‌های T آلوده از طریق تماس جنسی، محصولات خونی یا شیر مادر، دارد. فقط در ۳ تا ۵ درصد افراد دارای عفونت، لوسمی معمولاً بعد از یک دوره نهفته طولانی ۴۰ تا ۶۰ ساله ایجاد می‌گردد.

شکی نیست که عفونت لنفوسیت‌های T با HTLV-1 برای ایجاد لوسمی مورد نیاز است، ولی مکانیسم‌های مولکولی این تغییر شکل آشکار نمی‌باشد. HTLV-1 برخلاف چندین رتروویروس موشی حاوی یک انکوژن ویروسی نمی‌باشد، و هیچگونه الگوی ثابتی از الحاق پیش‌ویروس در مجاورت یک پروتوانکوژن شناسایی نگردیده است. در سلول‌های مبتلا به لوسمی، الحاق ویروسی یک الگوی کلونال را نشان می‌دهد. به عبارت دیگر، اگرچه محل الحاق ویروسی در کروموزوم‌های میزبان تصادفی است (DNA ویروسی در مناطق مختلفی در سرطان‌های متفاوت یافت شده است)، محل الحاق درون تمام سلول‌های یک سرطان معین، مشابه است. این امر در صورتی که HTLV-1 تنها یک عامل رهگذر باشد که

1- Adult T cell luekemia/lymphoma

سلول‌ها را پس از تغییر شکل آلوده می‌کنند، رخ نخواهد داد؛ بلکه، بدین معنی است که HTLV-1 باید در لحظهٔ تغییر شکل سلولی حضور داشته باشد.

ژنوم HTLV-1 حاوی ژن‌های *gag*، *pol*، *env* و مناطق تکرار طویل انتهایی[1] به عنوان مشخصهٔ تمام رتروویروس‌ها می‌باشند، اما برخلاف دیگر ویروس‌های لوسمی، حاوی ژن دیگری است به نام *tax*. پروتئین Tax برای تکثیر ویروسی ضروری است، زیرا رونویسی از RNA ویروسی از ناحیهٔ تکرار طویل انتهایی ′۵ را تحریک می‌کند. اما، Tax همچنین رونویسی چندین ژن سلول میزبان را تغییر می‌دهد و با پروتئین‌های پیام‌رسان خاص در سلول میزبان تعامل می‌کند، از جمله مسیر PI3 کیناز پیش‌رشدی و فاکتور رونویسی NK-κB که رشد و بقای لنفوسیت‌ها را تقویت می‌بخشد.

مراحل دقیق که منجر به ایجاد لوسمی/ لنفوم سلول T بالغین می‌شود به طور کامل شناخته نشده است، اما یک سناریوی قابل درک به صورت زیر است: عفونت با HTLV-1 موجب گسترش یک جمعیت سلولی پلی‌کلونال غیربدخیم از طریق اثرات تحریکی Tax بر تکثیر سلولی می‌گردد. سلول‌های T در حال تکثیر در معرض افزایش خطر از نظر جهش‌ها و ناپایداری ژنومی ناشی از اثرات Tax و احتمالاً دیگر فاکتورهای ویروسی می‌باشند. این ناپایداری ژنومی تجمع جهش‌های انکوژنیک را موجب می‌شود و در نهایت یک جمعیت سلول T نئوپلاستیک منوکلونال به وجود می‌آید.

ویروس‌های انکوژنی DNAدار

پنج ویروس DNAدار - ویروس پاپیلوم انسانی (HPV)، ویروس ابشتین‌بار (EBV)، ویروس هرپس سارکوم کاپوسی (KSHV، که ویروس هرپس انسانی نوع ۸ نیز نامیده می‌شود)، یک ویروس پولیوما به نام ویروس سلول مرکل[2] و ویروس هپاتیت B (HBV) به شدت با سرطان‌های انسانی ارتباط دارند. KSHV و سارکوم کاپوسی در فصل ۸ شرح داده شده‌اند. ویروس سلول مرکل مرتبط با یک سرطان خاصی به نام کارسینوم سلول مرکل است که بسیار نادر است و در اینجا بحث نمی‌شود. ویروس‌های دیگر در این جا معرفی می‌گردند. همچنین به طور مختصری در مورد اثرات انکوژنیک ویروس هپاتیت C به عنوان یک RNA ویروس، در طول بحث‌مان راجع به HBV صحبت می‌کنیم، زیرا هر دوی این ویروس‌ها ارتباط با آسیب کبدی مزمن و سرطان کبد دارند.

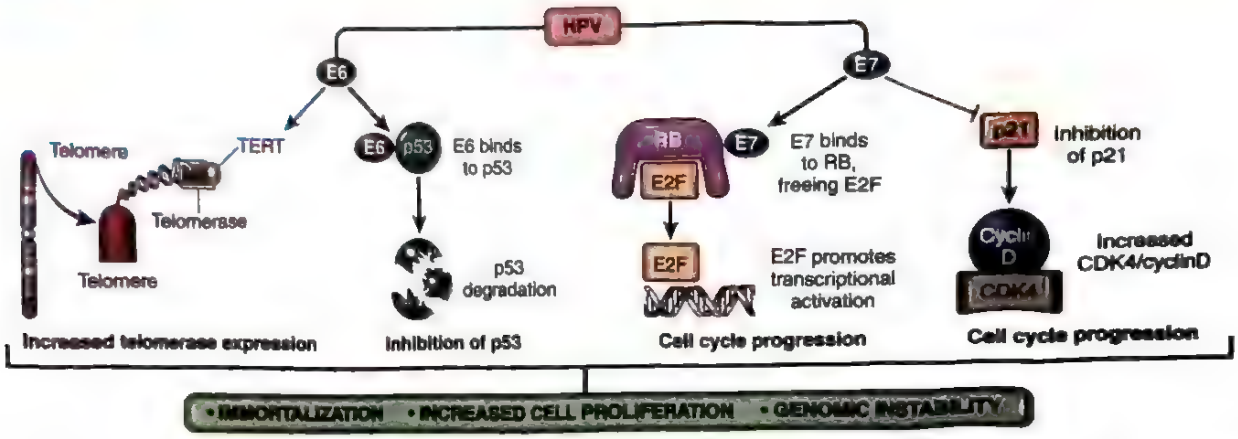
ویروس پاپیلوم انسانی. اقسام ژنتیکی متمایزی برای ویروس HPV شناسایی شده است. برخی از انواع آن (برای مثال ۱ و ۲ و ۴ و ۷) باعث پاپیلوم سنگفرشی خوش‌خیم (زگیل) در انسان می‌گردند (فصل ۲۲). زگیل‌های تناسلی پتانسیل بدخیمی کمی دارند و اغلب با HPVهای کم‌خطر عمدتاً HPV-6 و HPV-11 در ارتباط هستند. در مقابل، HPVهای پرخطر (برای مثال ۱۶ و ۱۸) در ایجاد چندین نوع سرطان به خصوص کارسینوم سلول سنگفرشی سرویکس و ناحیهٔ آنوژنیتال و اروفارنکس دخالت دارند.

می‌توان ظرفیت انکوژنی HPV را به فرآورده‌های دو ژن ویروسی به نام E6 و E7 منسوب کرد (شکل ۳۲-۶) که هر کدام دارای چندین فعالیت پروانکوژنیک می‌باشند.

- **فعالیت‌های انکوژنیک *E6***، پروتئین E6 به P53 متصل می‌شود و تخریب آن را موجب می‌شود و همچنین بیان TERT را تحریک می‌کند که یک زیرواحد کاتالیتیک تلومراز است که در جاودانگی سلول‌ها مشارکت می‌کند. E6 حاصل از انواع HPV پرخطر، دارای تمایل بالاتری به P53 در مقایسه با E6 از انواع HPV کم‌خطر می‌باشد. که این ویژگی احتمالاً به توانایی انکوژن بودن آن کمک می‌کند.
- **فعالیت‌های انکوژنیک *E7***، پروتئین E7 دارای اثراتی است که اثرات E6 را کامل می‌کند که تمام آنها بر روی افزایش سرعت سلول‌ها در گذر از نقطهٔ بازرسی G_1-S در چرخه سلولی متمرکز می‌باشند. پروتئین E7 به پروتئین RB متصل می‌شود و فاکتورهای رونویسی E2F را آزاد می‌کند که به طور طبیعی توسط RB جدا نگه داشته می‌شوند و به این ترتیب پیشرفت چرخه سلولی را القا می‌کند. مانند پروتئین‌های E6 و P53، پروتئین‌های E7 از انواع پرخطر HPV دارای تمایل بالاتری به RB، نسبت به پروتئین‌های E7 از انواع HPV کم‌خطر می‌باشند. E7 همچنین مهارکننده CDK P21 را غیرفعال می‌کند که این فعالیت نیز پیشرفت چرخه سلولی را تسریع می‌کند.

فاکتور دیگری که به قدرت انکوژنیک HPVها کمک می‌کند، الحاق ویروسی به ژنوم میزبان است. در ضایعات پیش‌ساز گردن رحم، ژنوم HPV در یک شکل اپیزومال[3]

1- Long terminal repeat regions
2- Merkel cell virus
3- Episomal



شکل ۳۲-۶. اثرات تغییر شکل دهندگی پروتئین‌های E7 و E6 ویروس HPV. اثر خالص پروتئین‌های E7 و E6 HPV نامیراکردن سلول‌ها و حفاظت سلول‌ها از مرگ سلولی و برداشت محدودیت‌های تکثیر سلولی است. CDK: کیناز وابسته به سیکلین، HPV: ویروس پاپیلومای انسانی، RB: رتینوبلاستوما، TERT: فاکتور رونویسی معکوس تلومراز.

غیرالحاقی حفظ می‌شود، در حالی که در سرطان‌ها، ژنوم HPV به طور تصادفی به درون ژنوم میزبان ملحق می‌شود. این الحاق یک منطقهٔ تنظیم کنندهٔ منفی را در DNA ویروسی مختل می‌کند و منجر به بیان بیش از حد انکوپروتئین‌های E6 و E7 می‌شود. به علاوه، سلول‌هایی که ژنوم ویروسی به ژنوم آنها ملحق شده است، ناپایداری ژنومی بسیار بیشتری را نشان می‌دهند که به کسب جهش‌های پیش انکوژنی در ژن‌های سرطانی میزبان کمک می‌کند.

به طور خلاصه، HPVهای پرخطر پروتئین‌های انکوژنیک را کد می‌کنند که RB و P53 و مهارکننده کیناز وابسته به سیکلین P21 را غیرفعال کرده و بیان تلومراز را افزایش می‌دهد و بنابراین فناناپذیری سلولی، تکثیر و مقاومت سلول در برابر مرگ را تقویت می‌بخشند. بنابراین، آشکار است که پروتئین‌های HPV بسیاری از شاه‌علامت‌های سرطان را القا می‌کنند. تقدم عفونت HPV در ایجاد سرطان سرویکس توسط اثرگذاری واکسن‌های HPV در جلوگیری از آن تأیید شده است. با این وجود، عفونت با خود HPV برای کارسینوژنز کافی نیست و تغییرشکل سلولی کامل، نیازمند کسب جهش‌هایی در ژن‌های سرطانی میزبان (مانند *RAS*) است. نسبت بالایی از زنان آلوده به HPV، از طریق مکانیسم‌های ایمونولوژیک HPV را پاکسازی می‌کنند، اما سایرین قادر به این پاکسازی نیستند که برخی از آنها به دلیل ناهنجاری‌های ایمنی اکتسابی مانند عفونت HIV می‌باشد. زنانی که به طور همزمان آلوده به انواع HPV پرخطر و HIV هستند، به ویژه در معرض خطر بالایی برای ابتلا به سرطان سرویکس می‌باشند.

ویروس اپشتین بار. **EBV عضوی از خانواده هرپس ویروس، اولین ویروسی بود که به یک تومور انسانی، لنفوم بورکیت، نسبت داده شد.** در مناطق خاصی از آفریقا، لنفوم بورکیت که یک تومور تهاجمی است اندمیک بوده و این بیماری در مناطق دیگر جهان به صورت تک‌گیر می‌باشد. در مناطق اندمیک، سلول‌های توموری در تقریباً همه بیماران، حامل ژنوم EBV هستند. از زمان کشف اولیه لنفوم بورکیت در ۵۰ سال پیش تاکنون، EBV در سلول‌های تومورهای متعدد دیگری نیز یافت شده است، از جمله اکثر کارسینوم‌های نازوفارنکس، زیرگروهی از لنفوم‌های سلول T، لنفوم سلول کشنده طبیعی (NK)، لنفوم هوچکین، کارسینوم معده و حتی در موارد نادر، تومورهای با منشأ عضلات صاف خصوصاً در بیماران دچار سرکوب ایمنی.

الگویی که EBV با استفاده از آن موجب تومورهای سلول B مانند لنفوم بورکیت می‌شود، پیچیده است و به طور کامل شناخته نشده است، اما با در نظر گرفتن اثرات آن بر روی سلول‌های B طبیعی به خوبی قابل درک است. EBV از گیرندهٔ کمپلمان CD21، برای اتصال و آلوده‌کردن سلول‌های B استفاده می‌کند. در محیط کشت، این عفونت باعث تکثیر پلی‌کلونال سلول B و ایجاد ردهٔ سلولی لنفوبلاستوئید B نامیرا می‌گردد. یکی از ژن‌هایی که توسط EBV کدگذاری می‌گردد، به

نام *LMP1* (پروتئین غشایی نهفته[1] ـ ۱) به صورت یک انکوژن عمل می‌کند و بروز آن در موش‌های ترانس ژنیک، لنفوم سلول B ایجاد می‌کند. LMP1 از طریق تقلید اثرات یک گیرنده سطحی کلیدی به نام CD40، موجب القای تکثیر سلول B می‌شود. CD40 به طور طبیعی، از طریق تعامل با لیگاندهای CD40 بیان شده بر روی سلول‌های T یاریگر، فعال می‌شود. برعکس، LMP1 به طور ذاتی فعال است و ارسال سیگنال را از طریق مسیرهای NF-κB و JAK/STAT تحریک می‌کند که هر دوی این مسیرها تکثیر و بقای سلول B را موجب می‌شوند. بنابراین، ویروس یک مسیر فعال‌شدن سلول B طبیعی را برای القای تکثیر خودش از طریق گسترش ذخیرهٔ سلول‌های آلوده قرض می‌گیرد. یک پروتئین دیگری که توسط EBV کد می‌شود به نام EBNA2، بیان چندین ژن میزبان که رشد سلول‌های B آلوده شده را تحریک می‌کند از جمله سیکلین D و خانوادهٔ *SRC* پروتوانکوژن‌ها را فعال می‌کند. در افراد با سیستم ایمنی طبیعی، تکثیر سلول B پلی‌کلونال مشتق از EBV، به راحتی توسط سلول‌های T سیتوتوکسیک کنترل می‌شود و بیمار مبتلا، یا بدون علامت باقی می‌ماند یا اپیزود منونوکلئوز عفونی خود محدود شونده‌ای را تجربه می‌کند. با این وجود، تعداد کمی از سلول‌های B آلوده با EBV، بیان پروتئین‌های ویروسی ایمونوژنیک مانند LMP-1 و EBNA2 را کاهش می‌دهند و وارد یک ذخیرهٔ مادام‌العمر سلول‌های B خاطره‌ای می‌شوند که در سراسر زندگی باقی می‌مانند.

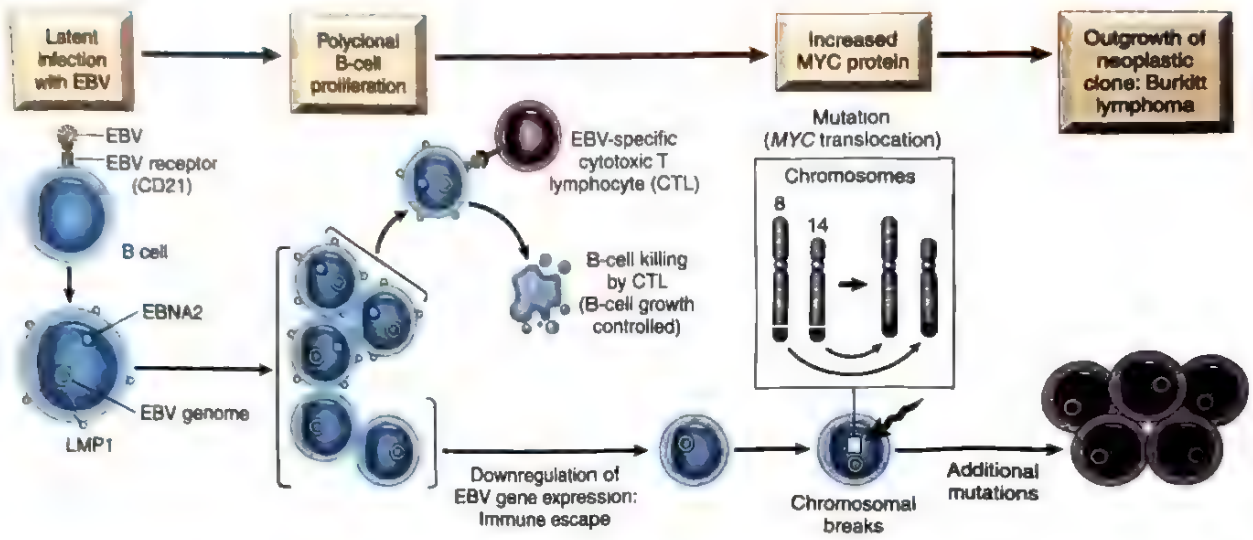
با توجه به این ملاحظات، پس چگونه این ویروس EBV در ایجاد لنفوم بورکیت اندمیک مشارکت می‌کند؟ یک احتمال در شکل ۳۳-۶ نشان داده شده است. در مناطقی از دنیا که لنفوم بورکیت اندمیک است، عفونت‌های همزمان مانند مالاریا موجب نقص سیستم ایمنی می‌شوند که تکثیر مداوم سلول B را موجب می‌شوند. در نهایت، سلول‌های T سیتوتوکسیک اکثر سلول‌های B آلوده به EBV را حذف می‌کنند، اما تعداد کمی از آنها زنده می‌مانند. به نظر می‌رسد که سلول‌های لنفوم از همین جمعیت باقی مانده ایجاد می‌شوند که این امر تنها با اکتساب جهش‌های خاصی که عمدتاً جابجایی‌هایی هستند که انکوژن *MYC* را فعال می‌کنند رخ می‌دهد. باید توجه شود که در نواحی غیراندمیک، ۸۰٪ این تومورها بدون ارتباط با EBV است، اما در حقیقت تمام تومورهای اندمیک و تک‌گیر، حاوی جابجایی t(8;14) یا دیگر جابجایی‌هایی هستند که *MYC* را دچار اختلال تنظیم می‌کنند. بنابراین، اگرچه لنفوم‌های بورکیت تک‌گیر توسط مکانیسم‌هایی بجز عفونت EBV القا می‌شوند، اما به نظر می‌رسد که آنها نیز از مسیرهای انکوژنیک مشابهی ایجاد می‌شوند.

نقش انکوژنیک ایفا شده توسط EBV در لنفوم‌های سلول B EBV مثبت در افراد دچار سرکوب ایمنی بیشتر مشهود است. برخی از افراد مبتلا به AIDS یا افراد تحت درمان با داروهای سرکوبگر ایمنی برای جلوگیری از رد پیوند آلوگرافت، مبتلا به تومورهای سلول B با EBV مثبت در محل‌های متعدد بدن می‌گردند. این تکثیرهای سلولی در ابتدا پلی‌کلونال هستند، اما می‌توانند به نئوپلاسم‌های منوکلونال تبدیل شوند. برخلاف لنفوم بورکیت، این تومورها در بیماران با سرکوب ایمنی معمولاً فاقد جابجایی‌های MYC هستند و همواره LMP-1 و EBNA2 را بیان می‌کنند که همان‌طور که توضیح داده شد، آنتی‌ژنیک می‌باشند و توسط سلول‌های T سیتوتوکسیک قابل شناسایی‌اند. این تکثیرهای سلولی بالقوه کشنده، اگر که عملکرد سلول T بازسازی شود می‌توانند سرکوب شوند، همان‌طور که در صورت قطع داروهای سرکوبگر ایمنی در افراد گیرندهٔ پیوند رخ می‌دهد.

کارسینوم نازوفارنژیال[2] نیز مرتبط با عفونت EBV است. این تومور در جنوب چین، در برخی مناطق آفریقا و در جمعیتی از اسکیموها در قطب شمال اندمیک است. برخلاف لنفوم بورکیت، کارسینوم‌های نازوفارنژیال در تمام مناطق دنیا حاوی EBV می‌باشند. منطقهٔ الحاق ژنوم ویروسی در تمام این سلول‌های توموری درون تومورهای مختلف مشابه (کلونال) است، به استثنای مواردی که عفونت EBV پس از ایجاد تومور رخ داده باشند. ارتباط همیشگی EBV با کارسینوم نازوفارنژیال چنین مطرح می‌کند که EBV دارای یک نقش مرکزی در ایجاد این تومور می‌باشد، اما (مانند لنفوم بورکیت) دارای توزیع جغرافیایی محدودی است که نشان می‌دهد کوفاکتورهای ژنتیکی یا محیطی (یا هر دوی اینها) نیز در ایجاد تومور مشارکت می‌کنند. برخلاف لنفوم بورکیت، LMP-1 در سلول‌های کارسینوم نازوفارنژیال بیان می‌شود و مانند سلول‌های B، در این سلول‌ها نیز مسیر NF-κB را فعال می‌کند. NF-κB نیز به نوبهٔ خود بیان فاکتورهایی مانند VEGF و متالوپروتئازهای ماتریکس را افزایش می‌دهد که در فرآیند انکوژنز دخیلند.

ارتباط EBV با پاتوژنز لنفوم هوچکین که یک تومور دیگر مرتبط با EBV است در فصل ۱۰ بحث می‌شود.

1- Latent membrane protein
2- Nasopharyngeal carcinoma



شکل ۳۳-۶. تکامل احتمالی لنفوم بورکیت ناشی از EBV. پس از ایجاد یک عفونت پنهان در سلول B، EBV در ابتدا محصولات ژنی را بیان می‌کند مانند EBNA2 و LMP1 که تکثیر سلول‌های عفونی را تحریک می‌کند. تکثیر معمولاً توسط سلول‌های T سیتوتوکسیک کنترل می‌شود، که این پاسخ ایمنی گاهی اوقات نشانه‌های سیستمیک ایجاد می‌کند (منونوکلئوز عفونی). گروه کوچکی از سلول‌های B عفونی از پاسخ ایمنی میزبان با کاهش بیان پروتئین‌های ویروسی ایمونوژنیک فرار می‌کنند و اگر این سلول‌ها یک جابجایی کروموزومی حاوی Myc روی کروموزوم ۸ کسب کنند، یک تومور سلول B مهاجم (لنفوم بورکیت) رخ می‌دهد. EBNA2: آنتی‌ژن هسته‌ای ۲ ویروس EBV، LMP1: پروتئین غشایی نهفته ۱.

ویروس‌های هپاتیت B و هپاتیت C. **تخمین زده می‌شود که ۷۰ تا ۸۵ درصد موارد کارسینوم هپاتوسلولار در سرتاسر جهان ناشی از عفونت HCV یا HBV باشد.** شواهد اپیدمیولوژیکی وجود دارد که نشان‌دهندهٔ ارتباط قوی عفونت مزمن HBV و هپاتیت C (HCV) با کارسینوم هپاتوسلولار می‌باشد (فصل ۱۶). ولی روش عمل ویروس در ایجاد تومور کاملاً آشکار نگردیده است. اثر انکوژنی HBV و HCV احتمالاً به صورت چند عاملی است، ولی به نظر می‌رسد نقش غالب مربوط به التهاب مزمن با واسطه ایمنی، همراه با مرگ هپاتوسیت‌ها باشد که منجر به بازسازی و آسیب ژنومی (به مرور زمان) می‌گردد. هر چند که در کل، سیستم ایمنی نقش محافظتی در برابر سرطان دارد ولی بررسی‌های اخیر نشان داده است که در شرایط التهاب مزمن بهبود نیافته، مانند آنچه که در جریان هپاتیت ویروسی یا گاستریت مزمن ناشی از هلیکوباکتر پیلوری (مطلب بعدی را ببینید) اتفاق می‌افتد، ممکن است پاسخ ایمنی، ناهنجار بوده و ایجاد تومور را تسهیل نماید.

همانند هر علت دیگر آسیب هپاتوسلولار، عفونت ویروسی مزمن منجر به تکثیر جبرانی هپاتوسیت‌ها می‌گردد. فرآیند بازسازی توسط مجموعهٔ فراوانی از عوامل رشد، سایتوکاین‌ها، کموکاین‌ها و سایر مواد بیواکتیو که توسط سلول‌های ایمنی فعال تولید می‌گردند، تقویت و انجام می‌گیرد. این عوامل ذکر شده، بقای سلول، بازآرایی بافت و آنژیوژنز را تسهیل می‌نمایند. به نظر می‌رسد فعال‌شدن مسیر NF-κB (فاکتور هسته‌ای κB) در هپاتوسیت‌ها توسط میانجی‌های مشتق از سلول‌های ایمنی فعال، یک گام کلیدی مولکولی باشد. فعال‌شدن مسیر NF-κB در هپاتوسیت‌ها، آپوپتوز را متوقف کرده و این امکان را برای هپاتوسیت‌های در حال تقسیم فراهم می‌آورد که هم چنان استرس‌های آسیب‌رسان به ژنوم را متحمل شده و در نتیجه جهش‌ها در آنها تجمع یابند.

HCV یک RNA ویروسی است که آن هم قویاً با پاتوژنز کانسر کبد ارتباط دارد. مکانیسم مولکولی که توسط HCV مورد استفاده قرار می‌گیرد نسبت به HBV کمتر شناخته شده است ولی التهاب مزمن و تکثیر جبرانی هپاتوسیت‌ها به نظر می‌رسد نقش محوری داشته باشند.

هلیکوباکتر پیلوری. **عفونت با هلیکوباکتر پیلوری در ایجاد آدنوکارسینوم معده و لنفوم معده دارای نقش است.** هلیکوباکتر پیلوری ابتدا به عنوان عامل زخم‌های معده معرفی شد ولی اکنون دارای این ویژگی است که به عنوان اولین باکتری کارسینوژن طبقه‌بندی می‌شود.

سناریوی ایجاد آدنوکارسینوم معده مشابه سرطان کبد ناشی از HBV و HCV می‌باشد که شامل افزایش تکثیر سلول‌های اپی‌تلیال در زمینهٔ التهاب مزمن می‌باشد. همان طورکه در هپاتیت ویروسی ذکر شد، محیط التهابی حاوی عوامل ژنوتوکسیک متعدد از قبیل گونه‌های واکنش‌دهندهٔ اکسیژن می‌باشد. توالی تغییرات آسیب‌شناختی به این صورت است که در ابتدا التهاب / گاستریت مزمن ایجاد شده و به دنبال آن آتروفی معده، متاپلازی روده‌ای سلول‌های پوشاننده، دیس‌پلازی و سرطان ایجاد می‌گردد. تکمیل این توالی وقایع، دهها سال طول می‌کشد و فقط در ۳ درصد بیماران آلوده روی می‌دهد.

همان طور که در بالا ذکر شد، هلیکوباکتر پیلوری با افزایش خطر ایجاد لنفوم معده که لنفوم ناحیه حاشیه‌ای خارج غده‌ای نام دارد، نیز همراه است. این نوع لنفوم معده از منشأ سلول B بوده و از آن جا که به طور طبیعی، سلول‌های B تغییر شکل یافته در الگویی شبیه به مناطق لنفوئیدی مرتبط با مخاط طبیعی (MALT) رشد می‌کنند، این تومورها اصطلاحاً *MALT lymphoma* نامیده می‌شوند (فصل ۱۰). پاتوژنز مولکولی آنها به نظر می‌رسد شامل عوامل مختص به گونه هلیکوباکتر پیلوری و عوامل ژنتیکی میزبان از قبیل پلی‌مورفیسم در پیش‌برنده‌های سایتوکاین‌های التهابی مثل IL-1β و فاکتور نکروز توموری (TNF) باشد. این گونه تصور می‌شود که عفونت با هلیکوباکتر پیلوری باعث فعال‌شدن سلول T واکنش‌دهنده به هلیکوباکتری می‌گردد که به نوبهٔ خود تکثیر پلی‌کلونال سلول B را باعث می‌شود. شاید به علت تجمع جهش‌ها در ژن‌های تنظیم‌کننده رشد، به مرور زمان از بین سلول‌های B در حال تکثیر، یک تومور سلول B مونوکلونال ظاهر می‌گردد. در تأیید این فرضیه، باید گفت که ریشه‌کن‌کردن هلیکوباکتر پیلوری توسط آنتی‌بیوتیک‌ها، با برطرف‌کردن تحریک آنتی‌ژنی سلول‌های T در آغاز دوره بیماری، باعث پسرفت لنفوم می‌گردد. بنابراین لنفوم MALT یک مثال بارز از توموری است که به سیگنال‌های القا شده توسط تعاملات با سلول‌های ایمنی میزبان، برای بقا و رشد مستمر خود وابسته است.

خصوصیات بالینی نئوپلازی

ممکن است هر توموری حتی از نوع خوش‌خیم آن باعث عوارض و مرگ و میر گردد، هر چند که تومورهای بدخیم در مقایسه با تومورهای خوش‌خیم، سیر تهدیدکننده‌تری دارند. مبحث زیر چند مورد را مورد توجه قرار می‌دهد: اثرات تومور بر روی میزبان، درجه‌بندی و مرحله‌بندی بالینی سرطان و تشخیص آزمایشگاهی نئوپلاسم‌ها.

اثرات تومور بر میزبان

تومورهای خوش‌خیم و بدخیم می‌توانند باعث آسیب‌های زیر شوند ۱) آسیب به بافت‌های سالم به دلیل اثر فشاری، تهاجم و جایگزینی تومور ۲) زخم‌شدن سطوح که باعث خونریزی و عفونت می‌گردد ۳) رهاشدن موادی مثل هورمون‌ها و مواد پیش‌انعقادی که تأثیرات سیستمیک دارند ۴) تغییر در عملکرد سیستم ایمنی که منجر به عفونت و سندرم‌های پارانئوپلاستیک خاص می‌گردد ۵) کاشکسی یا کاهش وزن. با شیوع کمتر، نئوپلاسم‌های خوش‌خیم یا بدخیم که به درون مجرای روده برآمده می‌شوند می‌توانند در کشش پریستالتیک روده گیر افتاده و باعث درهم فرورفتگی روده‌ها و انسداد روده یا انفارکتوس شوند (فصل ۱۳).

محل تومور در تومورهای بدخیم و خوش‌خیم اهمیت حیاتی دارد. به عنوان مثال یک آدنوم کوچک (۱ سانتی‌متری) هیپوفیزی می‌تواند باعث تحت فشار قرارگرفتن بافت طبیعی غددی اطراف آن گردد و آن را تخریب کند و باعث کاهش عملکرد هیپوفیز گردد. یک لیومیوم ۰/۵ سانتی‌متری در دیواره شریان کلیوی امکان دارد جریان خون را مختل کرده و باعث ایسکمی کلیه و هیپرتانسیون گردد. ممکن است یک کارسینوم نسبتاً کوچک در داخل مجرای صفراوی مشترک، باعث انسداد کشنده مجرای صفراوی گردد.

در نئوپلاسم‌های خوش‌خیم و بدخیم که از غدد اندوکرین منشأ می‌گیرند، غالباً علائم و نشانه‌های مربوط به تولید هورمون مشاهده می‌گردد. آدنوم‌ها و کارسینوم‌هایی که از سلول‌های بتای جزایر لانگرهانس پانکراس منشأ می‌گیرند، می‌توانند باعث ایجاد هیپرانسولینیسم می‌شوند که ممکن است کشنده می‌باشد. به طور مشابهی، برخی از آدنوم‌ها و کارسینوم‌ها در کورتکس آدرنال، با افزایش هورمون‌های استروئیدی، موجب اختلالات مکانیسم‌های هومئوستاتیک می‌شوند (برای مثال، آلدوسترون

که باعث القاء احتباس سدیم، هیپرتانسیون و هیپوکالمی می‌گردد). در یک تومور خوش‌خیم خوب تمایز یافته، در مقایسه با کارسینوم معادل آن، این فعالیت هورمونی احتمال بیشتری برای بروز دارد.

کاشکسی[1] سرطان

بسیاری از بیماران مبتلا به سرطان دچار از دست‌رفتن پیشرونده چربی و توده نرم بدن می‌گردند که به همراه ضعف شدید، بی‌اشتهایی و کم خونی می‌باشد، که این وضعیت کاشکسی نامیده می‌شود. بین اندازه و وسعت گسترش سرطان و شدت کاشکسی، تا حدودی همبستگی وجود دارد. البته کاشکسی به علت نیازهای تغذیه‌ای تومور نمی‌باشد. با اینکه، بیماران مبتلا به سرطان اغلب بی‌اشتها هستند، شواهد اخیر نشان می‌دهند که کاشکسی، عمدتاً ناشی از اثر عوامل محلول از قبیل سایتوکاین‌های تولید شده توسط تومور و میزبان می‌باشد تا کاهش دریافت مواد غذایی. مصرف کالری در بیماران مبتلا به سرطان بالا بوده و علی‌رغم کاهش دریافت غذا، سطح متابولیک پایه افزایش می‌یابد. این مسأله برخلاف سطح پایین متابولیک است که در هنگام گرسنگی یا روزه‌داری به صورت یک پاسخ سازگارکننده روی می‌دهد. اساس این اختلالات متابولیک به طور کامل روشن نشده است. شاید TNF و سیتوکین‌های دیگری که توسط ماکروفاژها در پاسخ به سلول‌های توموری یا توسط خود سلول‌های توموری تولید می‌گردد، باعث کاشکسی گردند. TNF باعث سرکوب‌شدن اشتها می‌گردد و فعالیت لیپوپروتئین لیپاز را مهار می‌کند که خود باعث مهار رهاشدن اسیدهای چرب آزاد از لیپوپروتئین‌ها می‌گردد. هیچ درمان مؤثری به جز برداشتن علت زمینه‌ای یعنی تومور، برای کاشکسی سرطان وجود ندارد.

سندرم‌های پارانئوپلاستیک

به مجموعه‌ای از نشانه‌ها که در بیماران مبتلا به سرطان روی داده و با گسترش موضعی یا دوردست تومور یا رهاشدن هورمون‌های مخصوص بافت منشأ تومور قابل توجیه نیستند، سندرم‌های پارانئوپلاستیک گفته می‌شود. آنها در ۱۰ تا ۱۵ درصد بیماران مبتلا به سرطان روی داده و به چند دلیل تشخیص بالینی آنها اهمیت دارد:

- امکان دارد آنها نشان‌دهندهٔ اولین تظاهرات یک نئوپلاسم نهفته باشند.
- امکان دارد در بیماران مبتلا، مشکلات قابل توجه بالینی ایجاد کرده و حتی ممکن است کشنده باشند.
- امکان دارد نشانه‌های پیچیدهٔ آنها، بیماری متاستاتیک را تقلید کرده و بنابراین درمان را منحرف نمایند.

سندرم‌های پارانئوپلاستیک گوناگون بوده و با بسیاری از تومورهای مختلف همراه هستند (جدول ۵-۶). شایع‌ترین سندرم‌ها عبارتند از: هیپرکلسمی، سندرم کوشینگ، و اندوکاردیت ترومبوتیک غیرباکتریایی. سرطان‌های ریه، پستان و بدخیمی‌های هماتولوژیک، شایع‌ترین نئوپلاسم‌هایی هستند که با این موارد و سندرم‌های دیگر همراهی دارند. ایجاد هیپرکلسمی در بیماران سرطانی، چند عاملی است، اما ترشح پروتئین مرتبط با هورمون پاراتیروئید (PTHrP) توسط سلول‌های توموری، مهم‌ترین مکانیسم پارانئوپلاستیک می‌باشد. همچنین فاکتورهای دیگری مانند TGF-α و یک شکل فعال ویتامین D که از تومور منشأ می‌گیرند دارای نقش می‌باشند. سندرم کوشینگ به عنوان یک پدیده پارانئوپلاستیک به طور معمول با تولید نابجای پلی‌پپتیدهای ACTH یا شبیه ACTH، از سلول سرطانی مرتبط دانسته شده است، همان‌گونه که در کارسینوم سلول کوچک ریه اتفاق می‌افتد.

امکان دارد سندرم‌های پارانئوپلاستیک به صورت افزایش انعقادپذیری تظاهر کند که باعث ترومبوز وریدی و اندوکاردیت ترومبوتیک غیرباکتریایی (فصل ۹) می‌شود. سایر تظاهرات، چماقی‌شدن[2] انگشتان و استئوآرتروپاتی هیپرتروفیک در بیماران مبتلا به کارسینوم‌های ریه (فصل ۱۱) می‌باشد. سایر سندرم‌ها در مباحث مربوط به سرطان در اعضای مختلف بدن بحث می‌شود.

درجه‌بندی[3] و مرحله‌بندی[4] سرطان

وجود روش‌هایی برای ارزیابی کمی قدرت تهاجمی بالینی احتمالی یک نئوپلاسم ویژه و حدود و گسترش ظاهری آن در یک بیمار مفروض، جهت تعیین صحیح پیش‌آگهی و مقایسه نتایج نهایی اشکال گوناگون درمان ضروری هستند. به عنوان نمونه، احتمالاً نوع درمان و پیش‌آگهی آدنوکارسینوم تیروئید که بسیار تمایز یافته و محدود به غده تیروئید است، به صورت کلی از نتایج مربوط به درمان و پیش‌آگهی سرطان‌های تیروئید

1- Cachexia
2- Clubbing
3- Grading
4- Staging

آناپلاستیک که به اعضای گردنی تهاجم یافته‌اند، متفاوت می‌باشد. سیستم‌هایی برای بیان میزان تمایز تومور یا *grade* (درجه) و همچنین وسعت انتشار یک سرطان درون بیمار یا *stage* (مرحله) ابداع شده‌اند که به عنوان پارامترهایی از تعیین وخامت بالینی بیماری مطرح می‌باشند. **هنگامی که با درجه‌بندی مقایسه می‌کنیم، مرحله‌بندی از اهمیت بالینی بیشتری برخوردار است.**

- **درجه‌بندی.** درجه‌بندی یک سرطان براساس میزان تمایز سلول‌های توموری و در برخی سرطان‌ها، تعداد میتوزها، وسعت نکروز توموری، و حضور ویژگی‌های ساختاری خاصی می‌باشد (مثلاً از دست رفتن ساختار غددی و جایگزینی آن با صفحات توپر سلولی). فعالیت میتوزی بالا و وسعت نکروز (که نشان‌دهندهٔ رشد بیشتر تومور نسبت به میزان خونرسانی آن است) با میزان رشد تومور متناسب است، در حالی که از دست رفتن ساختار طبیعی بازتابی از افزایش بیان تنظیم نشدهٔ ژن‌ها می‌باشد. سیستم درجه‌بندی برای هر نوع از بدخیمی ایجاد شده است و معمولاً از ۲ گروهی (با درجه پایین و درجه بالا) تا ۵ گروهی متغیر می‌باشد. معیارهای مربوط به هر درجه در انواع مختلف تومورها متغیر است و با جزئیات در اینجا مطرح نمی‌شود، اما تمام تلاش برای قضاوت دربارهٔ این موضوع است که سلول‌های توموری تا چه میزان مشابه سلول‌های طبیعی‌شان هستند یا مشابه نیستند و همچنین تمایل آنها به رشد سریع چقدر است.
- **مرحله‌بندی.** مرحله‌بندی سرطان‌های توپر براساس اندازه تومور اولیه، وسعت انتشار آن به گره‌های لنفی منطقه و حضور یا غیاب متاستاز می‌باشد. امروزه سیستم مرحله‌بندی اصلی American joint committee on cancer staging مورد استفاده است. این سیستم از یک طبقه‌بندی به نام *TNM system* استفاده می‌کند – *T* برای تومور اولیه، *N* برای درگیری گره لنفی و *M* برای متاستاز است. مرحله‌بندی TNM برای اشکال خاص سرطان متغیر است، اما اصول کلی خاصی وجود دارد. ضایعه اولیه به صورت T1 تا T4 مشخص می‌شود که براساس افزایش اندازه و تهاجم به ساختارهای مجاور می‌باشد. T0 وقتی که یک ضایعه در جا وجود داشته باشد که همچنان محدود به غشاء پایه است بکار می‌رود. N0 به معنی عدم درگیری گره لنفی است، در حالی که N1 تا N3 مربوط به افزایش تعداد و وسعت گره‌های لنفی درگیر است. M0 به معنای عدم حضور متاستاز است، در حالی که M1 یا گاهی اوقات M2 حضور و تعداد تخمینی متاستازها را نشان می‌دهد.

در طب نوین، درجه‌بندی و مرحله‌بندی تومورها با تعیین ویژگی‌های مولکولی تکمیل شده است که در ادامه بحث می‌شوند.

تشخیص آزمایشگاهی سرطان

هر ساله الگوریتم تشخیص آزمایشگاهی سرطان پیچیده‌تر، پیشرفته‌تر و اختصاصی‌تر می‌گردد. برای هر نئوپلاسم بحث شده در این کتاب، متخصصین چندین زیرگروه تشخیصی را تعریف کرده‌اند. هر کدام از بخش‌های بعدی تلاشی برای بیان این هنر با پرهیز از جزئیات تکنولوژی‌ها می‌باشد.

روش‌های ریخت‌شناسی

تشخیص آزمایشگاهی سرطان، در اکثر موارد مشکل نمی‌باشد. دو سر طیف خوش‌خیم – بدخیم هیچ مشکلی را ایجاد نمی‌کنند ولی بین این دو طیف، تشخیص دقیق می‌تواند دشوار باشد. برای تشخیص پاتولوژیک صحیح، اطلاعات بالینی و رادیولوژیکی بسیار ارزشمند هستند. تغییرات ناشی از پرتوتابی در پوست یا مخاط می‌تواند شبیه ضایعات سرطانی باشد. برش‌هایی که از شکستگی در حال بهبودی برداشته می‌شود می‌تواند استئوسارکوم را تقلید نماید. ارزیابی آزمایشگاهی یک ضایعه فقط می‌تواند در حد نمونه برداشته شده، ما را به تشخیص برساند. و بنابراین نمونه گرفته شده باید از نظر اندازه کافی باشد، نشان‌دهندهٔ بافت اصلی باشد و به خوبی نگهداری گردد.

چندین رویکرد نمونه‌برداری از قبیل برداشتن یا بیوپسی، آسپیراسیون با سوزن ظریف و گستره‌های سیتولوژیک در دسترس هستند. وقتی که برداشتن یک ضایعه امکان‌پذیر نیست، بیوپسی از توده ضروری است. گاهی اوقات برش منجمد سریع بر روی نمونهٔ تازه‌ای که از بیمار خارج شده جهت تشخیص انجام می‌گردد تا تصمیمات فوری حین عمل جراحی گرفته شود. به عنوان مثال در تعیین ماهیت یک توده یا در ارزیابی گره‌های لنفاوی منطقه‌ای از نظر متاستاز احتمالی در بیمار مبتلا به سرطان. این شیوه که در آن نمونه سریعاً منجمد و برش داده می‌شود، باعث امکان‌پذیرشدن ارزیابی بافت‌شناسی در عرض چند دقیقه می‌گردد. تشخیص به وسیله برش منجمد،

جدول ۵-۶. سندرم‌های پارانئوپلاستیک

سندرم‌های بالینی	اشکال اصلی سرطان‌ها	مکانیسم‌ها/ عوامل علیتی
اختلالات اندوکرین		
سندرم کوشینگ	کارسینوم سلول کوچک ریه کارسینوم پانکراس تومورهای عصبی	ACTH یا مواد شبیه ACTH
سندرم ترشح نامتناسب هورمون آنتی‌دیورتیک	کارسینوم سلول کوچک ریه، نئوپلاسم‌های داخل جمجمه‌ای	هورمون آنتی‌دیورتیک
هیپرکلسمی	کارسینوم سلول سنگفرشی ریه کارسینوم پستان کارسینوم سلول کلیه لوسمی / لنفوم سلول T بزرگسالان	پروتئین مرتبط با هورمون پاراتیروئید TGF-α
هیپوگلیسمی	فیبروسارکوم سایر سارکوم‌ها کارسینوم تخمدان	انسولین یا مواد شبیه انسولین
پلی‌سیتمی	کارسینوم کلیه همانژیوم مخچه کارسینوم هپاتوسلولار	اریتروپویتین
سندرم‌های عصبی و عضلانی		
میاستنی	کارسینوم برونکوژنیک، تیموما	ایمونولوژیک
اختلالات دستگاه عصبی مرکزی و محیطی	کارسینوم پستان، تراتوما	ایمونولوژیک
اختلالات درماتولوژیک (پوستی)		
آکانتوزیس نیگریکانس	کارسینوم معده کارسینوم ریه کارسینوم رحم	ترشح فاکتور رشد اپیدرمی یا سایر فاکتورها
درماتومیوزیت	کارسینوم پستان، برونکوژنیک	ایمونولوژیک
تغییرات بافت نرم و مفصل و استخوان		
استئوآرتروپاتی هیپرتروفیک و چماقی‌شدن انگشتان	کارسینوم برونکوژنیک	ناشناخته
تغییرات عروقی و هماتولوژیک		
ترومبوز وریدی (پدیدهٔ تروسو)	کارسینوم پانکراس کارسینوم برونکوژنیک سرطان‌های دیگر	محصولات تومورى، (موسین‌هایی که ایجاد لخته را فعال می‌کنند)
اندوکاردیت ترومبوتیک غیرباکتریایی	سرطان‌های پیشرفته	افزایش انعقادپذیری
آپلازی گلبول‌های قرمز	تیموما	ایمونولوژیک
سایر موارد		
سندرم نفروتیک	سرطان‌های مختلف	آنتی‌ژن‌های تومورى، کمپلکس‌های ایمنی

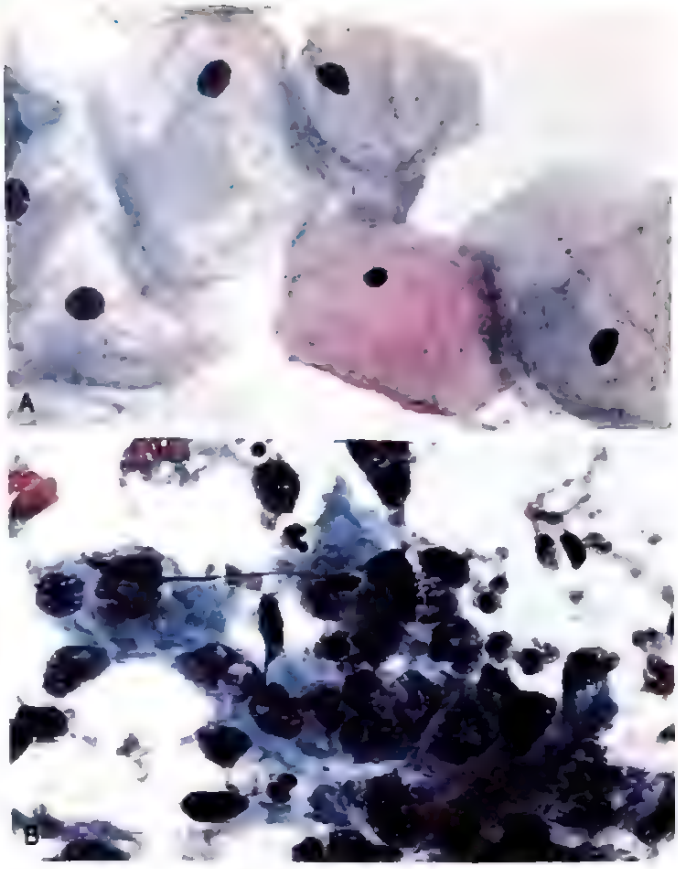
ACTH، هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک؛ TGFα، فاکتور رشد تغییر شکل‌دهنده آلفا؛ TNF، فاکتور نکروز تومورى؛ IL-1، اینترلوکین ۱

در دست‌های یک فرد باتجربه و ماهر از دقت لازم برخوردار است ولی موارد ویژه‌ای هم هستند که جزئیات بافت‌شناسی بهتری که توسط روش‌های معمول و با صرف زمان بیشتری به دست می‌آیند، در آنها مورد نیاز خواهد بود. بهتر است در چنین مواردی علی‌رغم وجود موانع، به جای انجام جراحی نادرست، ناکافی یا غیر ضروری، چند روزی را منتظر جواب قطعی باشند.

رویکرد دیگری که به طور گسترده مورد استفاده است و دارای حداقل تهاجم می‌باشد، آسپیراسیون توسط سوزن ظریف برای تومورها می‌باشد. این شیوه شامل آسپیراسیون سلول‌ها از یک توده و به دنبال آن ارزیابی سیتولوژیک گسترده‌بر روی لام می‌باشد. این روش بیش از همه در ضایعات قابل لمسی که پستان، تیروئید، غدد لنفاوی و غدد بزاقی را درگیر می‌کنند، استفاده می‌شود. تکنیک‌های مدرن تصویربرداری، توسعه این روش را به ساختمان‌های عمقی‌تر مثل کبد، پانکراس، و گره‌های لنفاوی لگن امکان‌پذیر می‌کند. این روش تشخیص باعث برطرف‌شدن نیاز به جراحی و خطرات همراه با آن می‌شود. اگر چه این روش مشکلاتی را دارد، مثل اندازه کوچک نمونه و اشتباهات نمونه‌برداری. ولی در دست‌های افراد با تجربه می‌تواند روشی مطمئن، سریع و مفید باشد.

شیوهٔ دیگر برای شناسایی سرطان، گستره سیتولوژیک (پاپانیکولا)[1] می‌باشد. قبلاً این رویکرد برای تشخیص کارسینوم سرویکس، به طور وسیعی مورد استفاده قرار می‌گرفته است، ولی امروزه برای خیلی از موارد دیگر بدخیمی نیز مثل ارزیابی موارد مشکوک کارسینوم اندومتر، کارسینوم برونکوژنیک، تومورهای مثانه، پروستات و کارسینوم معده و همچنین برای شناسایی سلول‌های توموری در مایع شکمی، جنب، مایع مفصل و مایع مغزی - نخاعی کاربرد دارد. سلول‌های نئوپلاستیک نسبت به سلول‌های طبیعی حالت چسبندگی کمتری داشته و بنابراین به سادگی به داخل مایعات یا ترشحات ریزش پیدا می‌کنند (شکل ۳۴-۶). سلول‌های ریزش یافته از نظر خصوصیات آناپلازی که نشان‌دهندهٔ منشأ آنها از سرطان است، مورد ارزیابی قرار می‌گیرند. بهترین شاهد برای ارزشمند بودن این شیوهٔ سیتولوژیک، کنترل رضایت‌بخش سرطان سرویکس می‌باشد.

ایمونوهیستوشیمی برای ارزیابی بافت‌شناسی معمول با توجه به توانایی شناسایی دقیق انواع بافت‌ها، یک مکمل قدرتمند به شمار می‌آید. شناسایی سیتوکراتین توسط آنتی‌بادی‌های مونوکلونال اختصاصی که با رنگ نشان‌دار گردیده



شکل ۳۴-۶. (A) گسترهٔ پاپانیکولای طبیعی از سرویکس رحم. سلول‌های بزرگ و پهن با هسته‌های کوچک، طبیعی هستند. (B) گسترهٔ غیرطبیعی حاوی صفحه‌ای از سلول‌های بدخیم دارای هسته‌های بزرگ و هیپرکروماتیک. پلئومورفیسم هسته‌ای وجود دارد و یکی از سلول‌ها در حالت میتوز است. چند نوتروفیل پراکنده با هسته فشرده چند قسمتی و اندازه بسیار کوچک‌تر دیده می‌شود.

است، تشخیص کارسینوم تمایز نیافته را به جای لنفوم نشان می‌دهد. به طور مشابهی، شناسایی آنتی‌ژن اختصاصی پروستات (PSA) در رسوبات متاستازی به شیوهٔ ایمونوهیستوشیمی، باعث امکان‌پذیرشدن تشخیص قطعی منشأ تومور اولیه از پروستات می‌گردد. علاوه بر آن شناسایی گیرنده‌های استروژنی به روش ایمونوهیستوشیمی، باعث کمک به ارزیابی پیش‌آگهی بیماری در سرطان پستان شده و مداخلات درمانی را در سرطان پستان جهت می‌دهد.

در حال حاضر، فلوسیتومتری به طور معمول در طبقه‌بندی لوسمی‌ها و لنفوم‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد. در این شیوه، آنتی‌بادی‌های نشان‌دار شده با فلوئورسانت، علیه مولکول‌های

1- Cytologic smear (papanicolau)

سطحی سلول و آنتی‌ژن‌های تمایزی برای دستیابی به فنوتیپ سلول‌های بدخیم استفاده می‌شود (فصل ۱۰).

نشانگرهای تومور

نمی‌توان ارزیابی‌های بیوشیمیایی برای آنزیم‌های مرتبط با تومور، هورمون‌ها و نشانگرهای دیگر تومور در خون را به عنوان ابزارهایی برای تشخیص قطعی سرطان مورد استفاده قرار داد. هر چند، این روش‌ها با میزان موفقیت متغیر برای غربالگری مواردی از سرطان کمک می‌کند و برای پایش پاسخ به درمان یا نشان‌دادن عود بیماری مفید است. در خیلی از اشکال اختصاصی نئوپلازی که در فصل‌های بعد شرح داده شده است، کاربرد این شیوه‌ها مورد بحث قرار گرفته است و بنابراین آوردن تنها چند مثال محدود در این جا کافی است. آنتی‌ژن اختصاصی پروستات (PSA) یکی از شایع‌ترین نشانگرهای تومور در اقدامات بالینی است. زمانی می‌توان به کارسینوم پروستات، مشکوک شد که سطوح افزایش یافتهٔ PSA در خون یافت شود. البته غربالگری با PSA نیز مشکلاتی را که در هنگام استفاده از هر نشانگر تومور دیگر ممکن است دیده شود را نشان می‌دهد. در سرطان اغلب سطح PSA بالاست ولی در هیپرپلازی خوش‌خیم پروستات نیز سطوح این ماده بالا می‌رود (فصل ۱۶). به علاوه، حتی در صورتی که سطح PSA در محدوده نرمال باشد سرطان پروستات ممکن است وجود داشته باشد. بنابراین حساسیت و اختصاصی‌بودن تست PSA، پایین است و استفاده از آن به عنوان ابزار غربالگری بسیار بحث‌برانگیز است. به هر حال، ارزیابی سطح نشانگر PSA برای تعیین بیماری باقی‌مانده یا بررسی عود پس از درمان سرطان پروستات بسیار باارزش است. نشانگرهای تومور دیگری که در کار بالینی مورد استفاده قرار می‌گیرند عبارتند از: آنتی‌ژن کارسینوامبریونیک[1] (CEA) که به وسیله کارسینوم کولون، پانکراس، معده و پستان آزاد می‌گردد و نیز آلفافیتوپروتئین (AFP) که به وسیله کارسینوم هپاتوسلولار، کارسینوم کیسه زرده و گاهی اوقات در کارسینوم سلول امبریونال تولید می‌گردد، آنتی‌ژن سرطان ۱۲۵ (CA-125) که توسط سرطان لوله رحم، تخمدان و کولون تولید می‌شود و آنتی‌ژن سرطان ۹-۱۹ (CA19-9) که توسط سرطان پانکراس، گوارش، کبدی صفراوی و تخمدان تولید می‌گردد. متأسفانه AFP، CEA، CA19-9 و CA125 مانند PSA به وسیلهٔ انواع شرایط غیر نئوپلاستیک نیز تولید می‌گردند. بنابراین، فاقد حساسیت و ویژگی مورد نیاز برای شناسایی زودرس سرطان می‌باشند. این ارزیابی‌ها، برای پایش بیماری پس از تشخیص اولیه سودمند هستند. با برداشتن موفقیت‌آمیز تومور، این نشانگرها از سرم ناپدید می‌گردد و ظهور مجدد آنها تقریباً همواره مشخص‌کنندهٔ عود بیماری است. CEA با جزئیات بیشتر در فصل ۱۳ و آلفافیتوپروتئین در فصل ۱۴ بحث می‌شود.

تشخیص مولکولی

برای تشخیص تومورها و برای پیش‌بینی رفتار آنها، تعداد فزآینده‌ای از تکنیک‌های مولکولی استفاده شده‌اند.

- **تشخیص بدخیمی.** به دلیل این که هر سلول B و T، بازآرایی منحصر به فردی در ژن‌های گیرندهٔ آنتی‌ژنی دارد، شناسایی گیرنده سلول T یا ژن‌های ایمونوگلوبولین بازآرایی شده که برپایهٔ واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز (PCR) انجام می‌شود، امکان افتراق بین تکثیرهای مونوکلونال (نئوپلاستیک) و پلی‌کلونال (واکنشی) لنفوسیت‌ها را فراهم می‌کند. بسیاری از نئوپلاسم‌های هماتوپویتیک و تعداد کمی از تومورهای توپر، با جابجایی‌های خاصی، مشخص می‌گردند و بنابراین با شناسایی این جابجایی‌ها، تشخیص مسجل می‌گردد. به عنوان مثال، تکنیک هیبریدیزاسیون فلوئورسانت درجا (FISH) یا PCR (فصل ۴)، برای شناسایی جابجایی مشخصهٔ سارکوم یووینگ و چند لوسمی و لنفوم، قابل استفاده می‌باشد. شناسایی رونویسی‌های *BCR-ABL* براساس روش PCR، تشخیص لوسمی میلوئید مزمن را تأیید می‌نماید (فصل ۱۰). در نهایت، اکنون بدخیمی‌های هماتولوژیک خاصی با حضور جهش‌های نقطه‌ای در انکوژن‌های خاص تعریف می‌شوند. برای مثال، تشخیص نئوپلاسم میلوئیدی دیگر به نام پلی‌سیتمی ورا[2] نیازمند شناسایی جهش‌های خاصی در *JAK2* می‌باشد که ژن کد کنندهٔ یک تیروزین کیناز غیرگیرنده است.
- **پیش‌آگهی و رفتار.** تغییرات ژنتیکی خاص، همراه با پیش‌آگهی ضعیف بوده و در نتیجه شناسایی این تغییرات، درمان بعدی بیمار را تعیین می‌نماید. برای نشان‌دادن تقویت انکوژن‌ها مثل *HER2* و *NMYC*، می‌توان روش‌های FISH و PCR را مورد استفاده قرار داد که به ترتیب اطلاعاتی از پیش‌آگهی و درمان سرطان‌های پستان و نوروبلاستوم برای ما فراهم می‌کند. تعیین توالی ژنوم

1- Carcinoembryonic antigen
2- Polycythemia vera

سرطان اکنون در بسیاری از مراکز مرسوم است که امکان شناسایی جهش‌های نقطه‌ای در ژن‌های سرطانی مانند *TP53* را فراهم می‌کند که حضور آن پیامد ضعیفی را در بسیاری انواع سرطان پیش‌بینی می‌کند. اگرچه هنوز به طور استاندارد تعریف نشده، ولی تلاش‌هایی برای ایجاد تست‌هایی صورت می‌گیرد که پاسخ ایمنی میزبان را به تومورها تعیین می‌کنند، برای مثال از طریق تعیین تعداد سلول‌های T سیتوتوکسیک نفوذ یابنده به تومور، که این روش نیز برای تعیین پیش‌آگهی تومور بسیار مفید می‌باشد.

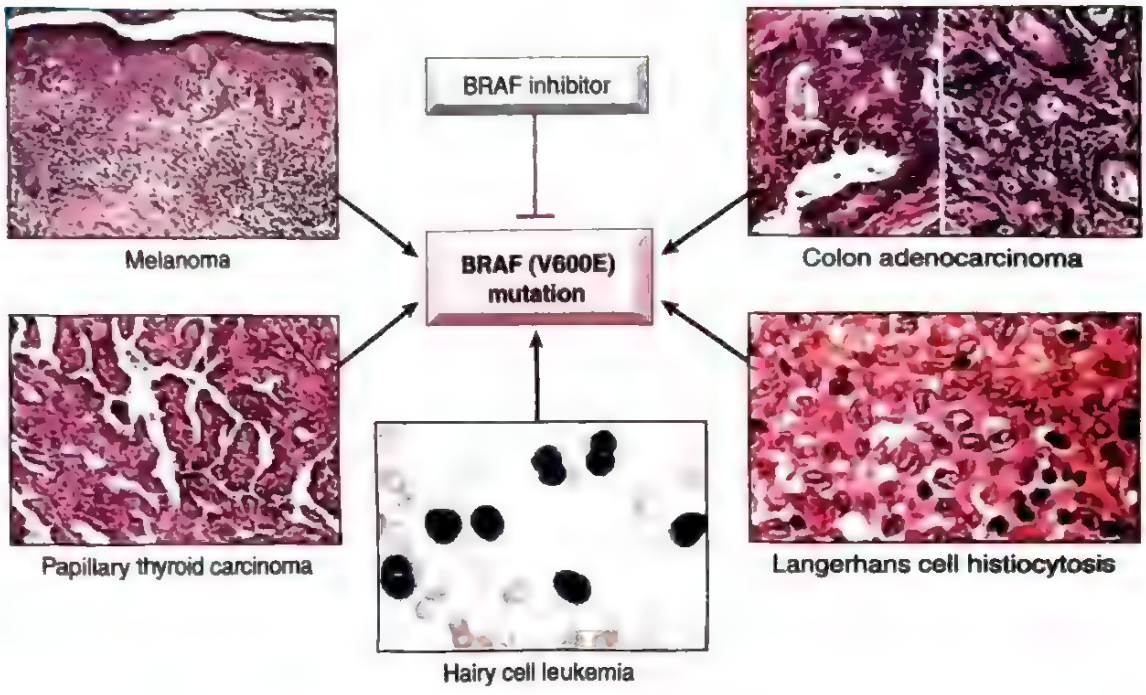
- **شناسایی بیماری باقی‌ماندهٔ مختصر**[1]. یک استفادهٔ در حال گسترش دیگر از تکنیک‌های مولکولی، شناسایی بیماری باقی‌ماندهٔ مختصر بعد از درمان است. به عنوان مثال، در بیماران تحت درمان برای لوسمی میلوئید مزمن، یافتن رونویسی‌های *BCR-ABL* با کمک آزمایش PCR نشان‌دهندهٔ میزان بیماری باقی‌مانده می‌باشد. دانستن اینکه تمام سرطان‌های پیشرفته هم با حضور سلول‌های سالم در حال گردش توموری و هم با محصولات تولید شده از تومور (مثل DNA توموری در گردش خون بدون وجود سلول) در ارتباط هستند، باعث ایجاد جذابیت برای اندازه‌گیری بار سرطان از طریق تست‌های خونی حساس (که بیوپسی مایع نیز نام دارد) جهت شناسایی توالی‌های اسید نوکلئیک خاص تومور در گردش خون شده است.
- **تشخیص استعداد وراثتی برای سرطان.** جهش‌های ردهٔ زایا در چند ژن سرکوب‌گر تومور از قبیل *BRCA1*، خطر ایجاد انواع خاص سرطان را در فرد بالا می‌برد، بنابراین، شناسایی این آلل‌های جهش یافته، برای بیمار و پزشک این امکان را فراهم می‌کند که از برنامهٔ غربالگری تهاجمی‌تری استفاده کنند و یا اینکه جراحی پیشگیرانه را در نظر داشته باشند. به علاوه، شناسایی این موارد از طریق تست‌های غربالگری، در ارائه مشاوره ژنتیک به بستگان در معرض خطر، کمک می‌کند.
- **تصمیم‌گیری درمان.** درمان‌هایی که به طور مستقیم جهش‌های خاصی را هدف قرار می‌دهند به طور فزاینده‌ای پیشرفت کرده‌اند، و بنابراین چنان که پیش‌تر بحث شد، شناسایی چنین جهش‌هایی در یک تومور می‌تواند به درمان هدفمند شخصی شده کمک کند. در حال حاضر مشخص شده است که جهش‌های قابل هدف‌گیری خاصی ممکن است در بدخیمی‌های متعددی دیده می‌شوند. یک مثال، جابجایی والین به یک گلوتامات در اسید آمینه ۶۰۰ (V600E) از سرین/ ترئونین کیناز BRAF که در پایین‌دست RAS در مسیر ارسال سیگنال فاکتور رشد قرار دارد، می‌باشد. ملانوم‌های دارای جهش BRAF، V 600E، به خوبی به مهارکننده‌های BRAF پاسخ می‌دهند، در حالی که ملانوم‌های فاقد این جهش، هیچ پاسخی نشان نداده‌اند. جالب توجه اینکه، جهش V600E در زیرمجموعه‌ای از بسیاری از تومورهای دیگر مثل کارسینوم کولون، غده تیروئید، اکثر موارد لوسمی‌های سلول مویی و بسیاری از موارد هیستیوسیتوز سلول لانگرهانس نیز وجود دارد (شکل ۳۵-۶). این تومورها از نظر ریخت‌شناسی متفاوتند و سلول‌های منشأ متمایزی دارند، اما آنها اختلالات انکوژنیک مشابه را در یک مسیر پیش - رشدی مشابه به اشتراک می‌گذارند.

تعیین وضعیت مولکولی تومورها[2]

تاکنون، مطالعات مولکولی تومورها شامل آنالیز تک‌تک ژن‌ها بوده است. با این وجود، در چند سال گذشته شاهد ورود تکنولوژی‌های جدید بوده‌ایم که به سرعت تعیین توالی کل ژنوم را انجام می‌دهند؛ تغییرات اپی‌ژنتیک در کل ژنوم (اپی‌ژنوم) را ارزیابی می‌کنند؛ تمام RNAهای بیان شده در یک جمعیت سلولی را اندازه‌گیری می‌کنند (ترانسکریپتوم[3])؛ بسیاری از پروتئین‌هایی که به طور همزمان تولید می‌شوند اندازه‌گیری می‌کنند (پروتئوم) و یک تصویر از کل متابولیت‌های سلولی تهیه می‌کنند (متابولوم).

امروزه شایع‌ترین روش برای آنالیز گستردهٔ بیان RNA در آزمایشگاه‌ها تعیین توالی RNA است که یک ارزیابی جامع‌تر و کمی‌تری از بیان RNA را نشان می‌دهند و در حال جایگزین کردن روش‌های قدیمی هستند. با این وجود، RNA مستعد تجزیه است و آنالیز آن دشوارتر از آنالیز DNA در کارهای بالینی است. به علاوه، تعیین توالی DNA از نظر تکنیکی آسان‌تر از RNA است که ایجاد روش‌هایی که تعیین توالی گستردهٔ موازی را انجام می‌دهد (next generation sequencing) را موجب شده است که تقریباً در هر نمونه بافتی قابل انجام است [Next Gen]. افزایش ظرفیت تعیین توالی DNA و سرعتی که چنین روش‌هایی در طول دههٔ گذشته به دست آورده‌اند،

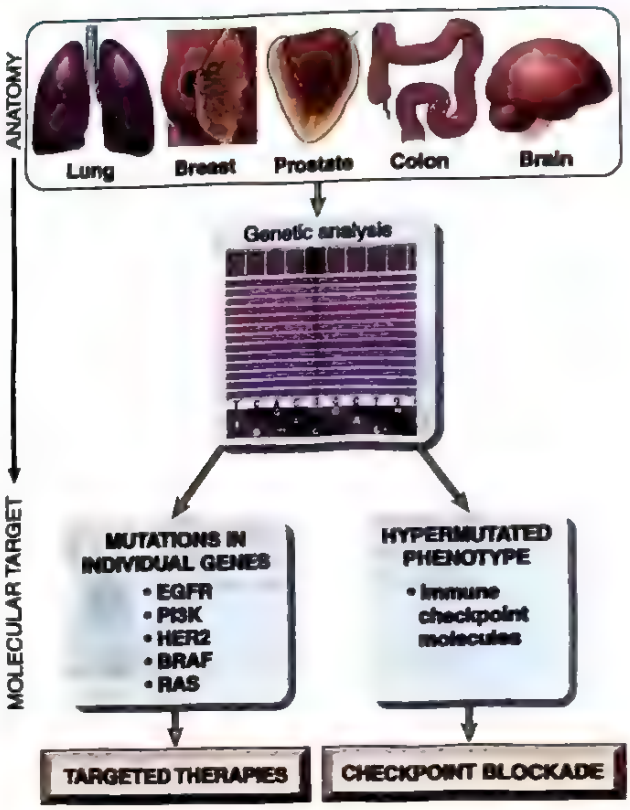
1- Minimal residual disease
2- Molecular profiling of tumors
3- Transcriptome



شکل ۳۵-۶. انواع مختلف تومور که جهش شایعی را به اشتراک می‌گذارند، جهش‌های BRAF (V600E) برای درمان با داروهای مهارکننده BRAF کاندید هستند.

بسیار چشمگیر است و از طرفی متناسب با کاهش شدیدی در هزینه‌ها است. اولین نسخهٔ کامل تعیین توالی ژنوم انسان در سال ۲۰۰۳ ارائه شد، ۱۲ سال زمان برده و حدود ۲,۷۰۰,۰۰۰,۰۰۰ دلار هزینه دربرداشت. هزینهٔ تعیین توالی کل ژنوم اکنون به کمتر از ۱۰۰۰ دلار کاهش یافته است. در حال حاضر، تعیین ژنوم کامل هر تومور در عرض چند هفته کامل می‌شود، که شامل زمان مورد نیاز برای کارهای بسیار پیچیده از جمله انسجام و آنالیز اطلاعات توالی می‌باشد.

این پیشرفت‌ها که تعیین توالی سیستمیک و تعیین تغییرات ژنومیک در سرطان‌های مختلف انسانی را ممکن ساخته است، تلاشی است که توسط انستیتو سرطان ملی به نام اطلس ژنوم سرطان (TCGA) حمایت شده است. اثر مهم این تلاش‌های سیستماتیک تا به امروز در زمینهٔ تحقیق است: شناسایی جهش‌های جدیدی که زمینهٔ سرطان‌های مختلف است، توصیف آرایش کامل ضایعات ژنتیکی که در تک‌تک سرطان‌ها یافت می‌شوند و فهم بیشتری از عدم یکنواختی ژنتیکی که در سرطان‌ها از ناحیه‌ای به ناحیهٔ دیگر وجود دارد. در حالی که تعیین توالی کامل ژنومی برای درمان بیماران می‌تواند انجام گیرد، تلاش‌های بسیاری در حوزه بالینی بر روی ایجاد روش‌های تعیین توالی صورت گرفته که شناسایی ضایعات ژنتیکی قابل درمان را در یک الگوی معین و با هزینهٔ منطقی ممکن می‌سازند. چنین رهیافتی خصوصاً برای تومورهایی مانند کارسینوم‌های ریوی و پستان قابل کاربرد است که از نظر ژنتیکی متنوع هستند و نیازمند رهیافت «شخصی شده» می‌باشند، اگر درمان هدفمند مدنظر باشد (شکل ۳۶-۶). اکثر آزمایشگاه‌های تشخیص مولکولی متکی بر روش Next Gen هستند که اگزون‌های صدها ژن کلیدی سرطان به طور همزمان در "عمق" کافی (محدوده کامل توالی مورد نظر) تعیین توالی شوند، و به طور مطمئنی هر جهش که ممکن است حتی در کمتر از ۵٪ سلول‌های توموری حضور داشته باشند را شناسایی کنند. با انجام این آنالیزها همچنین می‌توان تومورهایی که به صورت استثنایی دارای میزان جهش بسیار زیادی هستند را شناسایی کرد، مانند سرطان‌هایی که توسط مواجهه با عوامل سرطانزا یا جهش در ژن‌های ترمیم کننده DNA رخ می‌دهند. فنوتیپ پرجهش سرطان با پاسخ بهتر به داروهای مهارکننده نقاط بازرسی همراهی دارد، چرا که باعث آزادشدن سیستم ایمنی به سمت نئوآنتی‌ژن‌های بیان شده در سلول‌های جهش یافتهٔ سرطانی می‌گردد. روش دوم که در حال ورود به بالین است شامل



شکل ۳۶-۶. درمان سرطان براساس هدایت مولکولی. آنالیز ژنتیکی سرطان‌ها برای شناسایی انکوپروتئین‌های جهش یافته بکار می‌روند که توسط داروهای اختصاصی مورد هدف قرار می‌گیرند و یا جهت درمان تومورهای با فنوتیپ بیش از حد جهش یافته، داروهای مهارکننده نقاط بازرسی ایمنی که مولکول‌هایی مثل PD-1 و PDL-1 و CTLA-4 را هدف می‌گیرند به‌کار می‌روند. EGFR: گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی؛ Her2: گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی انسانی؛ PI3K: فسفاتیدیل اینوزیتول ۳کیناز.

هیبریدیزاسیون DNA تومور با آرایه‌های حاوی پروب‌های الیگونوکلئوتیدی برای شناسایی تغییراتی در تعداد نسخه‌های DNA مانند تقویت‌های ژنی و حذف‌های ژنی می‌باشد. این آرایه‌ها شامل پروب‌هایی هستند که کل ژنوم را در فاصلهٔ استاندارد طی می‌کند و می‌تواند حتی کوچکترین انحرافات در تعداد نسخه‌های ژن[1] را شناسایی کند و اطلاعاتی را فراهم کند که مکمل اطلاعات به دست آمده از تعیین توالی DNA مورد نظر است. "Omics"های دیگر مانند پروتئومیکس و اپی‌ژنومیکس، اکنون عمدتاً در بخش تحقیقات بالینی استفاده می‌شوند، اما بسیاری از داروهایی که اپی‌ژنوم سرطان را هدف قرار می‌دهند در حال ورود به بالین هستند. قابل پیش‌بینی است که تست‌هایی بالینی به زودی ایجاد شوند که هدف ارزیابی وضعیت اپی‌ژنوم را برای پیش‌بینی پاسخ به چنین داروهایی دارند.

هیجان ایجاد شده توسط ایجاد تکنولوژی‌های جدید برای آنالیز مولکولی کل تومورها برای برخی از دانشمندان منجر به این گمان شد که دوران هیستوپاتولوژی به سر آمده است. اما بررسی آسیب‌شناسی بافتی تومورها اطلاعاتی را پیرامون ویژگی‌های مهم سرطان‌ها از جمله آناپلازی، تهاجم و هتروژنیسیتهٔ توموری فراهم می‌کند که از تعیین توالی DNA به دست نمی‌آید. هیستوپاتولوژی همراه با تست‌های بیومارکری درجا که بر روی مقاطع بافتی انجام می‌گیرند، همچنان بهترین روش برای ارزیابی تعاملات سلول‌های استروما- تومور، مانند آنژیوژنز و پاسخ‌های ایمنی میزبان می‌باشند. پاسخ‌های ایمنی میزبان نقش مهم فزاینده‌ای در هدایت مداخله‌های دارویی دارند که برای مقابله با فرار ایمنی تومورها ایجاد می‌شوند. بنابراین، برای آیندهٔ قابل پیش‌بینی، صحیح‌ترین تشخیص و ارزیابی پیش‌آگهی در بیماران سرطانی با ترکیب تکنیک‌های ریخت‌شناسی و مولکولی فرا خواهد رسید.

پیشرفت‌های اخیر در تصویربرداری، تکنولوژی کامپیوتری، فراگیری ماشین و هوش مصنوعی نشان می‌دهد که پاتولوژی تشخیصی بر قلهٔ یک انقلاب ایستاده که در آن ارزیابی کیفی تومورها (یا سایر وضعیت‌های پاتولوژیک) با میکروسکوپ نوری با روش‌های کمی‌تری جایگزین می‌گردد که آنالیز کامپیوتری تصاویر دیجیتال را شامل می‌شود. امیدواری وجود دارد که با جمع‌آوری داده‌های مختلف آنالیز کامپیوتری و شناسایی omic در تومورها، باعث پیشرفت "انکولوژی دقیق" خواهد شد که در آن امکان انتخاب روش ترکیبی صحیح درمانی برای تومور هر بیمار مشخص فراهم می‌شود.

خلاصه

ویژگی‌های تومورهای خوش‌خیم و بدخیم

- تومورهای خوش‌خیم و بدخیم را می‌توان براساس درجه تمایز، تهاجم موضعی و انتشار دوردست افتراق داد.
- در کل، تومورهای خوش‌خیم شبیه بافتی هستند که از آن منشأ گرفته‌اند و نیز به خوبی تمایز یافته‌اند و حدود مشخص دارند، دارای کپسول هستند و به صورت محدود باقی می‌مانند.

1- Copy number aberrations

- عموماً، تومورهای بدخیم تمایز ناچیز داشته یا کاملاً فاقد تمایز هستند (آناپلاستیک) و اغلب (البته نه همیشه) به سرعت رشد می‌کنند و حدود آنها به خوبی مشخص نیست، به بافت‌های طبیعی اطراف ارتشاح می‌یابند و توانایی متاستاز به مکان‌های دوردست دارند.

اپیدمیولوژی سرطان

- بروز سرطان براساس سن، عوامل جغرافیایی و زمینهٔ ژنتیک متفاوت است. بروز آن در افراد مسن شایع‌تر است اما انواع خاص مشخصاً در کودکان رخ می‌دهند.
- تفاوت جغرافیایی در بروز سرطان عمدتاً حاصل تفاوت در مواجهه با عوامل محیطی است. عوامل محیطی دخیل در کارسینوژنز شامل عوامل عفونی، دخانیات، الکل، رژیم غذایی، چاقی، سابقهٔ تولیدمثلی و مواجهه با کارسینوژن‌ها هستند.
- خطر سرطان در زمینهٔ التهاب مزمن یا تحریک هورمونی افزایش می‌یابد.
- پوشش‌های سلول اپی‌تلیالی دچار تغییرات ریخت‌شناسی می‌شوند (دیس‌پلازی) که باعث افزایش خطر ابتلای سرطان می‌شوند.
- خطر ابتلای سرطان توسط تعاملات بین مواجهه محیطی و گوناگونی‌های ژنتیکی تغییر می‌یابد.

آسیب‌های ژنتیکی در سرطان

- جهش‌ها در سلول‌های سرطانی به دو گروه اصلی تقسیم می‌شوند، *جهش‌های محرک (پاتوژنیک)* و *جهش‌های رهگذر (خنثی)*.
- جهش‌های رهگذر ممکن است تبدیل به جهش‌های محرک شوند، اگر فشار انتخابی بر روی تومور تغییر کند (برای مثال تحت درمان با دارو)
- سلول‌های تومور ممکن است جهش‌های محرک را به چندین روش شامل جهش‌های نقطه‌ای و اختلالات کروموزومی غیرتصادفی کسب کنند (شامل بازآرایی‌های ژنی، حذف‌ها و تقویت ژنی هستند).
- بازآرایی‌های ژنی اغلب باعث بیان بیش از حد انکوژن‌ها یا تولید پروتئین‌های الحاقی جدید می‌شوند. در حالی که تقویت ژنی معمولاً باعث افزایش بیان انکوژن‌ها می‌شود و حذف ژنی باعث از دست رفتن ژن‌های سرکوبگر تومور می‌گردد.
- بیان بیش از حد miRNAها می‌تواند باعث کاهش بیان سرکوبگرهای تومور شود، در حالی که حذف یا از دست رفتن بیان miRNAها می‌تواند منجر به بیان بیش از حد انکوژن‌ها گردد.
- ژن‌های سرکوبگر تومور و ژن‌های ترمیم DNA نیز ممکن است توسط تغییرات اپی‌ژنتیک خاموش شوند.

خودکفایی نسبت به سیگنال‌های رشد

- *پروتوانکوژن‌ها:* ژن‌های طبیعی سلول که محصولاتشان باعث افزایش تکثیر سلولی می‌گردد.
- *انکوژن‌ها:* گونهٔ جهش یافته یا بیش از حد بیان شدهٔ پروتوانکوژن‌ها هستند که سیگنال‌های نامتناسب پیش‌برندهٔ رشد را تولید می‌کنند.
- انکوپروتئین‌ها با مکانیسم‌های مختلفی تکثیر کنترل نشدهٔ سلولی را تحریک می‌کنند که عبارتند از: پیام‌های اتوکرین از طریق فاکتورهای ترشح شده (مثل PDGF در تومورهای مغز)، فعالیت مداوم پروتئین‌های دخیل در مسیرهای پیش‌برندهٔ رشد (مثل HER2 در سرطان پستان، BCR-ABL در لوکمی، و RAS در بسیاری از سرطان‌ها)، فعالیت بیش از حد فاکتورهای رونویسی که یک برنامه بیان ژن را فعال می‌کند که رشد سلول را پیش می‌برد (مثل MYC در بسیاری از سرطان‌ها) و بیان مداوم پروتئین‌هایی که مستقیماً پیشرفت چرخه سلولی را تنظیم می‌کنند (مثل سیکلین D در انواع سرطان‌ها).

ژن RB: فرمانده چرخه سلولی

- مانند دیگر ژن‌های سرکوبگر تومور، هر دو نسخهٔ RB باید دچار اختلال عملکرد شوند تا تومور بروز یابد.
- در موارد *رتینوبلاستوم خانوادگی*، یک نسخهٔ ناقص از ژن RB در رده سلولی زایا حضور دارد.
- RB با اتصال به فاکتورهای رونویسی E2F سبب انتقال مرحله G_1 به S در چرخه سلول می‌شوند.
- RB به صورت منفی توسط پیام‌رسانی فاکتور رشد تنظیم می‌شود که منجر به فعال‌شدن کمپلکس‌های سیکلین CDK4/6-D و غیرفعال‌شدن RB بر اثر فسفوریلاسیون آن و آزاد شدن فاکتور E_2F می‌گردد.
- تقریباً تمام سرطان‌ها یک نقطه بازرسی G_1 غیرفعال شده دارند که ناشی از جهش در ژن RB یا ژن‌های تنظیم کننده

RB می‌باشد (مثل ژن‌های کدکننده سیکلین D، CDK4 و مهارکننده‌های CDK).

- بسیاری از ویروس‌های DNAدار انکوژن (مانند HPV)، پروتئین‌هایی را کدگذاری کرده که به RB متصل شده و آن را فاقد عملکرد می‌نمایند.

ژن TP53: نگهبان ژنوم

- *ژن TP53*، پروتئین P53 را کد می‌کند که پایشگر مرکزی استرس در سلول است.
- آسیب DNA منجر به فعال‌شدن P53 از طریق فسفریلاسیون می‌گردد که P53 باعث افزایش بیان فاکتورهایی مثل P21 می‌شود که فعالیت RB را تداوم می‌بخشند و در نتیجه باعث ایجاد وقفهٔ G_1-S در چرخهٔ سلولی می‌گردد.
- اگر نتوان آسیب DNA را ترمیم کرد، P53 ژن‌های دیگری را فعال می‌کند که باعث القای پیری یا آپوپتوز می‌گردد.
- اکثر سرطان‌های انسانی جهش‌های دو آللی در TP53 نشان می‌دهند.
- بیماران مبتلا به *سندرم لی - فرومنی*، یک کپی ناقص از TP53 را در ردهٔ زایا به ارث می‌برند و مستعد ابتلا به انواع بسیاری از تومورها می‌باشند.
- P53 می‌تواند با اتصال به پروتئین‌های کد شده توسط ویروس‌های DNAدار انکوژن (مانند HPV) عملکرد خود را از دست بدهد.

TGF-β، مهار تماسی و مسیر β- کاتنین - APC

- TGF-β با فعال‌کردن ژن‌های مهارکننده رشد (مثل ژن‌های کدکنندهٔ مهارکننده‌های کیناز وابسته به سیکلین) و سرکوبی ژن‌های القاء کننده رشد (مانند MYC)، تکثیر بسیاری از انواع سلول‌ها را مهار می‌کند.
- اجزاء مسیر TGF-β معمولاً بر اثر جهش‌هایی در بسیاری از تومورها از جمله کارسینوم پانکراس، کولورکتال، معده و مری دچار اختلال می‌شوند.
- کادهرین E مهار تماسی را که در سلول‌های بدخیم از بین رفته، برقرار می‌کند.
- APC تکثیر سلول‌های اپی‌تلیال کولون را با تقویت تخریب بتاکاتنین متوقف می‌کند که بتاکاتنین یک فاکتور رونویسی در مسیر پیام‌رسان WNT است.
- با از دست رفتن APC، بتاکاتنین پایدار می‌ماند و به هسته منتقل می‌شود و باعث افزایش بیان ژن‌های پیش‌برنده رشد (مثل MYC) می‌شود.
- سندرم آدنوم‌های پولیپوز خانوادگی بر اثر جهش رده زایا در APC ایجاد می‌شود و با بروز صدها پولیپ کولون و نهایتاً کارسینوم کولون ارتباط دارد.

متابولیسم سلولی تغییر یافته

- متابولیسم واربورگ از گلیکولیز بجای فسفوریلاسیون اکسیداتیو استفاده می‌کند و در سلول‌های طبیعی توسط مواجهه با فاکتورهای رشد القا می‌شود اما در سلول‌های سرطانی به دلیل فعالیت جهش‌های محرک خاص ایجاد و تثبیت می‌شود.
- بسیاری از انکوپروتئین‌ها (RAS، MYC، گیرنده‌های جهش یافته فاکتور رشد) متابولیسم واربورگ را القاء می‌کنند تا اجزاء ساختمانی مورد نیاز برای تکثیر سلولی را فراهم کنند و بسیاری از سرکوبگرهای تومور (مثل PTEN، NF1، P53) با آن مقابله می‌کنند.
- استرس ممکن است سلول‌ها را مجبور به مصرف اجزای خود تحت فرایندی به نام *اتوفاژی* نماید که مانند یک شمشیر دو لبه در سرطان عمل می‌کند. زیرا سلول‌های سرطانی جهش‌هایی را در خود جمع می‌کنند تا مانع اتوفاژی شوند یا این فرایند را به جهت تأمین مواد مغذی برای ادامه رشد و حیات خود منحرف کنند.
- برخی از انکوپروتئین‌ها (مانند IDH جهش یافته) آنزیم‌هایی هستند که تشکیل انکومتابولیت‌ها را کاتالیز می‌کنند که موجب تغییر اپی‌ژنوم می‌گردند، در نتیجه منجر به تغییراتی در بیان ژن می‌شوند که انکوژنیک هستند.

فرار از آپوپتوز

- فرار از مرگ سلولی توسط سرطان‌ها عمدتاً شامل ناهنجاری‌های اکتسابی است که با مسیر داخلی (میتوکندریایی) آپوپتوز تداخل می‌کنند.
- فرار از مرگ اغلب با از دست رفتن P53 (یک فاکتور رونویسی پیش‌آپوپتوزی) یا بیان بیش از حد مهارکننده‌های P53 (مثل MDM2) صورت می‌گیرد.
- سایر مکانیسم‌های فرار از مرگ سلولی شامل بیان بیش از حد اعضای ضد آپوپتوزی خانوادهٔ BCL2 (مثل BCL2،

BCL-XL) می‌باشند.

- در لنفوم‌های فولیکولار، سطوح BCL2 به دلیل یک جابجایی (14;18) که موجب اتصال ژن BCL2 به اعضای تنظیمی ژن زنجیره سنگین ایمونوگلوبولین می‌شود بالاست.
- مهارکننده‌های MDM2 (که P53 را فعال می‌کنند) و مهارکننده‌های اعضای خانواده BCL2، مرگ سلول‌های سرطانی را از طریق تحریک مسیر داخلی آپوپتوز القا می‌کنند.

ظرفیت تکثیری نامحدود (جاودانگی)

- در سلول‌های طبیعی، که تلومراز بیان نمی‌شود، در طی تقسیم سلولی، تلومرها کوتاه شده و باعث فعال‌شدن نقاط بازرسی چرخه سلولی می‌گردند، در نتیجه سلول دچار پیری می‌شود.
- در سلول‌هایی که دارای نقاط بازرسی معیوب هستند، مسیرهای ترمیم DNA با وجود تلومرهای کوتاه، فعال شده و منجر به ناپایداری کروموزومی و بحران میتوزی می‌گردد.
- سلول‌های توموری تلومراز را دوباره فعال می‌کنند، در نتیجه بحران میتوزی را مرتفع ساخته و نامیرا می‌گردند.

ایجاد آنژیوژنز پایدار

- واسکولاریزاسیون (رگدارشدن) تومورها برای رشدشان ضروری است.
- آنژیوژنز براساس تعادل بین عوامل آنژیوژن و ضدآنژیوژن کنترل می‌گردد.
- هیپوکسی با پایدارکردن HIF-1α باعث افزایش بیان VEGF می‌شود که یک فاکتور رشد کلیدی برای سلول‌های اندوتلیال است و باعث آنژیوژنز می‌گردد.
- عوامل بسیار دیگری نیز آنژیوژنز را تنظیم می‌کنند، به عنوان مثال، P53 سنتز ترومبوسپوندین ۱ مهارکنندهٔ آنژیوژنز را القا می‌کند، در حالی که ارسال سیگنال RAS، MYC و MAPK همگی بیان VEGF را افزایش می‌دهند و آنژیوژنز را تحریک می‌کنند.
- مهارکننده‌های VEGF رشد سرطان‌های پیشرفته را کند می‌کنند اما علاج قطعی نیستند.

تهاجم و متاستاز

- تهاجم به بافت‌ها، یک شاه‌علامت بدخیمی است که در طی ۴ مرحله اتفاق می‌افتد: (۱) شل‌شدن اتصالات سلول به سلول، (۲) تجزیه ECM، (۳) اتصال به اجزاء جدید ECM، و (۴) مهاجرت سلول‌های توموری.
- با غیر فعال‌شدن E - کادهرین، اتصالات سلول به سلول از دست می‌رود.
- آنزیم‌های پروتئولیتیک مترشحه از سلول‌های توموری و استرومایی (از قبیل MMPها و کاتپسین‌ها) منجر به تجزیهٔ غشاء پایه و ماتریکس بینابینی می‌گردند.
- آنزیم‌های پروتئولیتیک، عوامل رشد ذخیره شده در ECM را آزاد کرده و قطعات کموتاکتیک و آنژیوژن تولید می‌کنند.
- بسیاری از تومورها در اولین بستر مویرگی که به آن می‌رسند، متوقف می‌شوند (ریه و کبد بسیار شایعند).
- سایر تومورها تمایل واضحی برای برخی از اندام‌ها دارند که با آناتومی آنها قابل توضیح نیست.

فرار از پایش ایمنی

- سلول‌های توموری می‌توانند توسط سیستم ایمنی به عنوان غیرخودی شناسایی و تخریب شوند.
- فعالیت ضد توموری غالباً توسط مکانیسم‌های با واسطه سلولی است.
- آنتی‌ژن‌های توموری بر روی سطح سلول توسط مولکول‌های MHC کلاس I ارائه می‌شوند و توسط CTLهای CD8+ شناسایی می‌شوند.
- آنتی‌ژن‌های توموری شامل محصولات ژن‌های جهش یافته، پروتئین‌های با بیان بیش از حد یا بیان غیرطبیعی و آنتی‌ژن‌های توموری تولید شده از ویروس‌های انکوژن می‌باشند.
- بیماران با سرکوب ایمنی دارای افزایش خطر ابتلا به سرطان هستند، به ویژه انواع سرطان ناشی از ویروس‌های DNA دار انکوژن.
- در بیماران با ایمنی کارآمد، تومورها ممکن است از سیستم ایمنی توسط چندین مکانیسم فرار کنند از جمله رشد انتخابی زیرگونه‌های عاری از آنتی‌ژن، از دست رفتن یا کاهش بیان مولکول‌های سازگاری بافتی (MHC) و سرکوب ایمنی با واسطهٔ بیان فاکتورهای خاص (مانند TGF-β، لیگاند PD-1) توسط سلول‌های توموری.

● آنتی‌بادی‌هایی که بر برخی از این مکانیسم‌های فرار از ایمنی غلبه می‌کنند، امروزه برای درمان بیماران مبتلا به اشکال پیشرفتهٔ سرطان استفاده می‌شوند.

ناپایداری ژنومی به عنوان عامل بدخیمی

● افراد دارای جهش‌های وراثتی ژن‌های دخیل در سیستم‌های ترمیم DNA، خطر بالایی برای ایجاد سرطان دارند.

● سرطان کولورکتال غیرپولیپوز ارثی (سندرم لینچ) به دلیل نقص در ژن‌های ترمیم نامخوانی رخ می‌دهد که باعث ناپایداری مناطق کوتاه توالی تکراری DNA به نام میکروساتلیت و در نتیجه ایجاد تومورهای مختلف خصوصاً کانسر کولون می‌گردد.

● در بیماران مبتلا به *گزرودرما پیگمنتوزوم*، نقص در مسیر ترمیم برش نوکلئوتید می‌باشد که باعث اختلال در ترمیم آسیب DNA ناشی از مواجهه با اشعه فرابنفش نور خورشید می‌گردد. این بیماران دچار سرطان پوست در مناطق در معرض نور خورشید هستند.

● سایر سندرم‌ها بر اثر نقص در ترمیم نوترکیبی همولوگ DNA ایجاد می‌شوند. این نقایص به صورت متغیری منجر به ایجاد سندرم بلوم، آتاکسی تلانژکتازی، آنمی فانکونی و سرطان ارثی پستان/ تخمدان می‌گردند.

● سندرم سرطان خانوادگی پستان/ تخمدان غالباً بر اثر جهش در ژن‌های کدکنندهٔ فاکتورهای ترمیم DNA یعنی BRCA1 و BRCA2 ایجاد می‌گردد.

● ناپایداری ذاتی ژنوم در لنفوسیت‌هایی که دچار جهش یا بازآرایی ژن گیرنده آنتی‌ژن می‌شوند می‌تواند منجر به جهش‌هایی شود که باعث نئوپلاسم‌های لنفوئیدی می‌گردند.

کارسینوژن‌های شیمیایی و پرتوتابی

● کارسینوژن‌های شیمیایی گروه‌های الکتروفیل به شدت واکنش‌دهنده‌ای دارند که باعث آسیب DNA می‌شوند.

● کارسینوژن‌ها دو گروهند: *عوامل دارای فعالیت مستقیم* (مثل داروهای آلکیله کننده در شیمی‌درمانی) احتیاج به تغییر متابولیک جهت کارسینوژن‌شدن ندارند، و عوامل *دارای فعالیت غیرمستقیم* (مثل بنزوپیرن، رنگ‌های آزو و آفلاتوکسین) تا زمانی که از طریق مسیرهای متابولیک درون‌زاد به کارسینوژن نهایی تبدیل نشوند، فعال نخواهند بود.

● پیش‌برنده‌های تومور از طریق تحریک تکثیر سلولی عمل می‌کنند. افزایش تکثیر از طریق اثرات مستقیم یا غیرمستقیم کارسینوژن‌ها رخ می‌دهد. اثرات غیرمستقیم از طریق آسیب بافتی و ترمیم دژنراتیو همراه آن صورت می‌گیرد.

● پرتوتابی یونیزان باعث ایجاد جهش‌هایی می‌شود که منجر به آسیب ژن‌های سرطانی و کارسینوژنز می‌گردد.

● اشعه UV در نور خورشید ایجاد دایمرهای پیریمیدینی در DNA را القا کرده و منجر به جهش به دلیل ترمیم مستعد اشتباه می‌گردد.

عفونت‌های مرتبط با سرطان

● HTLV-1 باعث یک نوع لوسمی سلول T می‌شود که در ژاپن و نواحی کارائیب اندمیک است.

● HPV با زگیل‌های خوش‌خیم و نیز سرطان سرویکس همراهی دارد.

● سویه‌های انکوژن HPV دو انکوپروتئین ویروسی را کدگذاری می‌کنند: E6 و E7 که به ترتیب P53 و RB را مهار می‌کند.

● EBV در پاتوژنز لنفوم‌های مختلف (مثل لنفوم بورکیت) کارسینوم نازوفارنکس، زیرگروهی از کارسینوم‌های معده و ندرتاً تومورهای عضله صاف دخالت دارد.

● برخی از محصولات خاص از ژنوم EBV با تحریک مسیر تکثیر طبیعی سلول‌های B در فرآیند انکوژنز شرکت می‌کنند.

● اختلال عملکرد سلول T غالباً باعث لنفوم سلول B ناشی از EBV می‌گردد.

● عفونت HCV و HBV مزمن با ۷۰ تا ۸۵٪ کارسینوم‌های سلول کبدی در سراسر جهان ارتباط دارد که به نظر می‌رسد عمدتاً ناشی از التهاب مزمن و ترمیم پیشروندهٔ کبد می‌باشد.

● عفونت هلیکوباکتر پیلوری در آدنوکارسینوم معده و همچنین لنفوم سلول B نقش دارد که لنفوم ناحیهٔ حاشیه‌ای خارج گرهی نام دارد

● ایجاد کارسینوم معده ناشی از التهاب مزمن و بازسازی سلول‌های اپی‌تلیال معده می‌باشد.

- ایجاد لنفوم سلول B به دلیل یک تکثیر پلی‌کلونال واکنشی اولیه است که مستعد جهش‌های اکتسابی می‌باشد که باعث رشد بیش از حد کلونال سلول B می‌گردد (تغییر شکل سلولی).

خصوصیات بالینی تومورها

- کاشکسی که به صورت از دست‌دادن پیشرونده چربی و توده ضعیف بدن تعریف می‌گردد، یکی از عوارض شایع سرطان‌های پیشرفته می‌باشد و همراه ضعف شدید، بی‌اشتهایی و کم خونی می‌باشد.
- کاشکسی ناشی از رهاشدن سایتوکاین‌ها توسط تومور یا میزبان می‌باشد.
- *سندرم‌های پارانئوپلاستیک*، با بروز نشانه‌های سیستمیکی که با گسترش تومور یا تولید هورمون‌های متناسب با بافت قابل توضیح نمی‌باشند تعریف می‌شود.
- سندرم‌های پارانئوپلاستیک به علت تولید و ترشح نابجای مواد بیواکتیو (از قبیل ACTH، PTHrP یا TGF-α) ایجاد می‌گردند.
- *درجه‌بندی تومورها* براساس نمای سیتولوژیک آنها تعیین شده و به رفتار و تمایز تومور مرتبط است (هر چه تومور تمایز کمتری داشته باشد، رفتار تهاجمی‌تر نیز خواهد داشت).
- *مرحله‌بندی* (وسعت تومور)، با کمک جستجوی جراحی یا تصویربرداری تعیین شده و برپایه اندازه، گسترش به غدد لنفاوی موضعی و منطقه‌ای و متاستاز دوردست می‌باشد.
- مرحله‌بندی در مقایسه با درجه‌بندی، ارزش بالینی بیشتری دارد.

تشخیص آزمایشگاهی سرطان

- چندین رویکرد نمونه‌برداری (از قبیل برداشتن تومور، بیوپسی، آسپیراسیون با سوزن ظریف و گستره‌های سیتولوژیک) جهت تشخیص تومورها وجود دارد.
- روش‌های آزمایشگاهی تشخیص سرطان عبارتند از: *ایمونوهیستوشیمی* و *فلوسیتومتری* (که برای شناسایی الگوهای بیان پروتئین که انواع مختلف تومورها را مشخص می‌کنند بکار می‌روند)، *مارکرهای سرم* (مثل PSA) که برای غربالگری جمعیت از نظر سرطان و پایش عود بیماری پس از درمان بکار می‌روند، و *تعیین پروفایل مولکولی* (مثل تعیین توالی DNA یا RNA).
- تعیین توالی مولکول سرطان‌ها در موارد زیر کاربرد دارد: تشخیص و پیش‌آگهی بیماری، شناسایی اهداف درمانی، تشخیص بیماری مختصر باقی مانده پس از درمان، شناسایی بیماران دارای استعداد ارثی ابتلا به سرطان و تشخیص سلول‌های توموری در گردش و یا DNA آزاد شده از تومور در خون، مدفوع، خلط و ادرار (بیوپسی مایع).

■ تست‌های آزمایشگاهی

این موارد نمونه‌ای از تست‌های آزمایشگاهی هستند که در بیماران دچار سرطان‌های مختلف استفاده می‌شود. تست‌های اختصاصی توموری دیگر در بخش‌های پاتولوژی اختصاصی اشاره خواهند شد.

تست	محدوده طبیعی	پاتوفیزیولوژی / ارتباط بالینی
آلفا فیتوپروتئین (AFP)، سرم	<۸/۴ng/mL	AFP یک گلیکوپروتئین است که به طور طبیعی توسط هپاتوسیت‌ها و کیسه زرده جنینی ترشح می‌شود. تولید آن پس از تولد کاهش می‌یابد ولی در بیماران مبتلا به برخی تومورها افزایش می‌یابد. سطح AFP سرم در ۹۰٪ بیماران مبتلا به کارسینوم هپاتوسلولر و بیماران مبتلا به تومورهای رده زایا در تخمدان و بیضه (مثل تومور کیسه زرده، و کارسینوم امبریونال) افزایش می‌یابد. سطح AFP برای هیچ توموری اختصاصی یا حساس نیست ولی برای پایش دوره بیماری پس از جراحی در تومورهایی که AFP ترشح می‌کنند مثل تومورهای بیضه بکار می‌رود. AFP همچنین در سرم مادری در شرایط نقص بازماندن لوله عصبی (مثل انانسفالی، اسپاینا بیفیدا) افزایش می‌یابد.

تست	محدوده طبیعی	پاتوفیزیولوژی / ارتباط بالینی
آنتی‌ژن سرطان ۹-۱۹ (آنتی‌ژن کربوهیدرات ۹-۱۹، CA 19-9) سرم	<۳۵U/mL	CA 19-9 شکل سیالیله از آنتی‌ژن لوئیس گروه‌های خونی است. این مارکر در خون ۷۰ تا ۹۰ درصد بیماران دچار آدنوکارسینوم مجاری پانکراس افزایش می‌یابد و احتمالاً در سرطان‌های دیگر (مثل کلانژیوکارسینوم، سرطان کولون، معده و تخمدان نیز بالا می‌رود). در بیمارانی که آنتی‌ژن گروه خونی lewis ندارند سلول‌های توموری CA 19-9 تولید نمی‌کنند که محدودیتی برای این مارکر محسوب می‌شود. CA 19-9 به دلیل پایین‌بودن اختصاصیت، برای غربالگری مفید نیست ولی در پیگیری پاسخ به درمان یا عود پس از درمان می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد.
آنتی‌ژن سرطان ۱۲۵ (CA 125) در سرم	<۴۶U/mL	CA 125 گلیکوپروتئینی است که به صورت طبیعی روی سلول‌های مشتق شده از اپی‌تلیوم سلومیک (مثل لوله فالوپ، تخمدان و کولون) بیان می‌شود. CA 125 سرم در سرطان پیشرفته اپی‌تلیال تخمدان افزایش می‌یابد و می‌تواند برای ارزیابی وجود بیماری باقی‌مانده متعاقب جراحی خارج کردن تومور و یا در پایش از جهت عود بیماری استفاده شود.
آنتی‌ژن کارسینوامبریونیک (CEA) در سرم	غیرسیگاری‌ها ≥ ۳ng/mL سیگاری‌ها <۵ng/mL	CEA یک پروتئین سرطانی- جنینی است که به صورت طبیعی در طی دوران تکامل جنینی بیان می‌شود. همچنین توسط برخی بدخیمی‌های خاص (مثل کولورکتال، پانکراس و ریه) بیان می‌گردد. افزایش CEA سرم به بالاتر از ۲۰ng/mL معمولاً (اما نه همیشه) نشانگر بدخیمی است. این مارکر برای پایش عود سرطان کولون پس از جراحی مفید است اما برای غربالگری سودمند نیست.
غربالگری سرطان سرویکس سیتولوژی تست پاپ اسمیر ± تست HPV پرخطر (hrHPV)	تست مثبت پاپ‌اسمیر سلول‌های سنگفرشی با نمای ریخت‌شناسی مطابق با عفونت HPV. hrHPV مثبت نشان‌دهندهٔ وجود هر نوع HPV پرخطر است.	اکثر سرطان‌های مهاجم گردن رحم از نوع کارسینوم سلول سنگفرشی هستند و عفونت پایدار با hrHPV معمولاً برای بروز کارسینوم سلول سنگفرشی ضروری است اما کافی نیست. هدف از غربالگری سرطان گردن رحم شناسایی ضایعات پیش‌ساز سرطان و یا انواع HPV می‌باشد که احتمالاً باعث پیشرفت به سرطان گردن رحم می‌شوند. تست پاپ نمای ریخت‌شناسی سلول‌هایی که از گردن رحم و اندوسرویکس کنده شده‌اند را بررسی کرده و به صورت نامگذاری درجه دیسپلازی گزارش می‌گردد. تست‌های hrHPV تست‌های مولکولی هستند که وجود انوع خاص HPV را جستجو می‌کنند. تست‌های پاپ و hrHPV ممکن است به تنهایی یا در همراهی با یکدیگر به کار روند. بسیاری از کشورها و سازمان‌های حرفه‌ای تست انواع hrHPV را در ابتدا توصیه می‌کنند و سپس اگر hrHPV شناسایی شد تست پاپ اسمیر انجام گردد.
بیان PDL1	بستگی به نوع تومور، بروز ژن کلونال PDL1 و روش‌های امتیازدهی دارد	بیان PDL1 روی سلول‌های توموری به تومور امکان فرار از پاسخ سیستم ایمنی را می‌دهد. ایمونوهیستوشیمی برای PDL1 بر روی تومورهای متعددی انجام می‌گردد (مثل ملانوم، سرطان ریه غیر سلول کوچک، لنفوم هوچکین) برای پیش‌بینی پاسخ به درمان با داروهای مهارکننده PDL-1 (مهارکننده نقاط بازرسی ایمنی)
آنتی‌ژن اختصاصی پروستات (PSA) در سرم	PSA تام ۰-۴ng/mL	PSA پروتئازی است که توسط سلول‌های اپی‌تلیال آسینی‌ها و مجاری غدد پروستات ترشح می‌شود و در خون به شکل متصل به پروتئین و شکل آزاد یافت می‌شود. PSA تام سرم (متصل + آزاد) نشانگری برای سرطان پروستات است و برای تشخیص و مرحله‌بندی و پایش درمان مفید است. هر چند که این مارکر برای بدخیمی پروستات اختصاصی نیست. تشخیص قطعی سرطان پروستات نیاز به بیوپسی و تشخیص پاتولوژیک دارد.

تست	محدوده طبیعی	پاتوفیزیولوژی / ارتباط بالینی
بار میتوکندریایی / ناپایداری میکروساتلیت	روش‌های متعددی در دسترس هستند ۱) شناسایی ایمونوهیستوشیمی از دست رفتن پروتئین‌های ترمیم ناهمخوانی DNA ۲) آزمایش مبتنی بر PCR برای تشخیص ناپایداری میکروساتلیت و ۳) روش تعیین توالی Next-GEN که بار جهشی را اندازه می‌گیرد	بار جهشی زیاد در سرطان‌هایی دیده می‌شود که توسط کارسینوژن‌ها ایجاد می‌شوند (مثل ملانوم و سرطان ریه) یا آنهایی که نقایصی در ژن‌های ترمیم ناهمخوانی یا جهش‌های اکتسابی در ژن‌های کدکنندهٔ فاکتورهای ویرایشگر DNA دارند. وجود بار جهشی زیاد یا نقایص مرتبط با آن، پاسخ به درمان با مهارکننده‌های نقاط بازرسی ایمنی را در طیف وسیعی از سرطان‌ها پیش‌بینی می‌کند.
تقویت ژن MYC	بدون تقویت ژنی	فاکتور رونویسی MYC رشد سلولی را تسریع می‌بخشد و به شدت تحت کنترل است. زمانی که MYC خارج از کنترل شود (مثلاً بر اثر تقویت ژنی یا افزایش بیان) فرآیند سرطانزایی را تسریع می‌بخشد که این کار را با تأثیر بر پیشرفت چرخه سلولی، پیشبرد برنامه‌ریزی مجدد متابولیک (اثر واربورگ)، افزایش تلومرازها و افزایش سنتز پروتئین انجام می‌دهد. تقویت MYC یک نشانگر پیش‌آگهی بیماری است که با بیماری مهاجم و یا پیامد ضعیف در انواع مختلف تومورها همراهی دارد (مثلاً نوروبلاستومای دارای MYCN با احتمال کمی پاسخ به درمان می‌دهد) تقویت MYC همچنین می‌تواند در لنفوم‌ها، سرطان پستان، مدولوبلاستوما، گلیوبلاستوما، رابدومیوسارکوم آلوئولی، سرطان سلول کوچک ریه و کانسر پروستات دیده شود.
جهش TP53	چندین روش در دسترس هستند ۱) شناسایی ایمونوهیستوشیمی P53 که با جهش‌هایی مرتبط است که P53 را پایدار کرده و آن را غیرفعال می‌کند. ۲) روش‌های تعیین توالی Next-Gen که به صورت مستقیم جهش و یا حذف *TP53* را شناسایی می‌کند و ۳) تقویت و تعیین توالی ژن *TP53* با روش PCR، در افرادی که مشکوک به داشتن جهش‌های رده زایا در *TP53* می‌باشند (مثل سندرم لی-فرومنی)	جهش *TP53* شایع‌ترین رخداد در طیف وسیعی از سرطان‌ها است. از دست رفتن عملکرد P53 با مقاومت تومور به درمان همراه است و پیش‌آگهی بدی را در بسیاری از سرطان‌ها پیشگویی می‌کند. افرادی که دارای جهش *TP53* در رده زایا هستند در معرض خطر بالایی برای ابتلا به سرطان‌های مختلف از جمله لنفوم‌ها، لوکمی‌ها و سارکوم‌ها هستند.

۷

بیماری‌های محیطی و تغذیه‌ای

مطالب فصل

نابرابری‌های بهداشتی
اثرات تغییر آب و هوا بر سلامت
مسمومیت عوامل شیمیایی و فیزیکی
آلودگی محیطی
آلودگی هوا
آلودگی هوای بیرون
آلودگی هوا در محیط‌های سربسته
فلزات به عنوان آلوده‌کننده‌های محیطی
سرب
جیوه
آرسنیک
کادمیوم
تماس‌های صنعتی و کشاورزی
اثرات تنباکو
اثرات الکل
آسیب ناشی از عوامل درمانی و داروهای مورد سوءمصرف
آسیب ناشی از عوامل درمانی: واکنش ناخواسته دارویی
هورمون درمانی یائسگی
ضد بارداری‌های هورمونی ترکیبی
استامینوفن
آسپیرین (اسید استیل سالیسیلیک)
آسیب ناشی از عوامل غیردرمانی (سوءمصرف دارو)
محرک‌های روانی
مخدرها
ماری‌جوانا
توهم‌زاها
آسیب ناشی از عوامل فیزیکی
ترومای مکانیکی
آسیب حرارتی
سوختگی حرارتی
هیپرترمی
هیپوترمی
آسیب الکتریکی
آسیب ناشی از پرتوتابی یونیزان
تعیین کننده‌های اصلی اثرات بیولوژیک پرتوتابی یونیزان
آسیب DNA و کارسینوژنز
فیبروز
اثرات بر دستگاه‌های عضوی
پرتوتابی به تمام بدن
بیماری‌های تغذیه‌ای
سؤتغذیه
سوءتغذیه شدید حاد
ماراسموس
کواشیورکور
سوءتغذیه ثانویه
بی‌اشتهایی عصبی و بولیمیا (پرخوری عصبی)
کمبود ویتامین‌ها
ویتامین A
ویتامین D
ویتامین C (اسید آسکوربیک)
چاقی
لپتین
ادیپونکتین
سایر واسطه‌ها
هورمون‌های دستگاه گوارش
نقش میکروبیوم دستگاه گوارش
نتایج بالینی چاقی
رژیم غذایی و بیماری‌های سیستمیک
رژیم غذایی و سرطان

بسیاری از بیماری‌ها تحت تأثیر عوامل محیطی قرار دارند یا مستقیماً توسط آنها ایجاد می‌شوند. به طور کلی، واژه محیط پیرامون[1] شامل محیط‌های باز، محیط‌های بسته و زمینه‌های شغلی می‌باشد که ما در آن زندگی و کار می‌کنیم. در هر یک از این محیط‌ها، هوای استنشاقی، غذا و آب مصرفی و نیز تماس مستقیم با عوامل سمی و استرس‌ها، عوامل اصلی تعیین کنندهٔ سلامت می‌باشند. سایر عوامل محیطی به صورت اختصاصی‌تر مربوط به افراد است («محیط شخصی») و شامل مصرف تنباکو، الکل، داروهای درمانی و یا تفننی، رژیم غذایی و سایر عوامل می‌باشد. بسیاری از این فاکتورهای فردی به جنس، طبقه اجتماعی و نژادهای تعریف شده در جامعه مرتبط هستند.

بیماری‌های محیطی، اختلالاتی هستند که به واسطهٔ تماس با عوامل شیمیایی یا فیزیکی در محیط‌های شخصی، کاری و پیرامون افراد ایجاد می‌شوند و شامل بیماری‌های تغذیه‌ای نیز می‌باشند. این بیماری‌ها به طور تعجب‌آوری شایع هستند. سازمان بین‌المللی کار اعلام کرده بیماری‌ها و آسیب‌های ناشی از کار، سالانه بیشتر از مجموع مرگ‌های ناشی از حوادث جاده‌ای و جنگ‌ها افراد را می‌کشد. اغلب مشکلات ناشی از محیط کار، به وسیلهٔ بیماری‌ها ایجاد می‌شوند تا تصادفات. تخمین بار بیماری‌ها در جمعیت عمومی که توسط تماس‌های غیرشغلی با عوامل سمی ایجاد می‌شود، به دلیل تنوع عوامل و دشواری اندازه‌گیری دوز و مدت زمان تماس، دشوارتر است. فارغ از عدد دقیق آن، بیماری‌های محیطی از علل اصلی ناتوانی و رنج افراد و مسبب بار مالی سنگین مخصوصاً در کشورهای در حال توسعه است.

گاهی بیماری‌های محیطی ناشی از فجایع بزرگی از قبیل آلودگی با متیل جیوه در خلیج مینی ماتا ژاپن در ۱۹۶۰، مسمومیت با سرب ناشی از آلودگی آب آشامیدنی در شهر فلینت میشیگان در ایالات متحده در سال ۲۰۱۶، هستند. مورد شایع‌تر ولی با اهمیت کمتر، بیماری‌ها و آسیب ناشی از تماس مزمن با سطوح نسبتاً کم آلاینده‌ها است. بیماری‌های تغذیه‌ای فراگیرتر هستند. در سال ۲۰۱۴، تخمین زده شد که ۴۶۲ میلیون نفر کمبود وزن و ۱/۹ میلیارد نفر اضافه وزن یا چاقی داشته‌اند. کودکان به طور نامتناسبی به کمبود تغذیه مبتلا هستند. در سال ۲۰۱۶، ۱۵۵ میلیون کودک زیر ۵ سال در سطح جهان قد کوتاه برای سن دارند (عقب‌ماندگی رشد) که این یافته با سوءتغذیه مزمن یا راجعه مرتبط است.

نابرابری‌های بهداشتی در ایالات متحده به طور افزایش یابنده‌ای مرتبط با جامعه، فرهنگ، فاکتورهای اقتصادی شامل درآمد، تحصیلات و شغل و متغیرهای چالش‌برانگیزتر مثل سواد پزشکی، تولید ثروت، دسترسی به مراقبت‌های بهداشتی، دسترسی به غذا، محیط زندگی و تعصب نژادی هستند.

در این فصل، ما ابتدا به توضیح نابرابری‌های بهداشتی و بعد اثرات مشکل در حال ظهور تغییر آب و هوا بر روی سلامتی می‌پردازیم. سپس به بحث پیرامون مکانیسم‌های مسمومیت با عوامل شیمیایی و فیزیکی و نشانه‌های اختلالات محیطی خاص شامل آنهایی که منشأ تغذیه‌ای دارند، می‌پردازیم.

نابرابری‌های بهداشتی

نابرابری‌های بهداشتی، تفاوت در بروز، شیوع و شدت بیماری‌ها در جوامع است. نابرابری در بین گروه‌ها ممکن است بر اثر ویژگی‌های مختلف هویت فردی رخ دهد که شامل جنس، طبقه اجتماعی و نژاد تعریف شده توسط جامعه است. تبعیض نژادی از ویژگی‌های ریشه‌ای و مداوم جوامع پیشرفته است. پس درک صحیح مفهوم نژاد در بحث نابرابری بهداشتی حیاتی است. در قرن ۱۹، طبیعت‌شناسان مختلف در مورد وجود ۲ تا ۶۳ نژاد بیولوژیک انسانی، اختلاف داشتند. که این مسأله گیج کننده نشانهٔ عدم توافق در مورد ویژگی‌های تعیین کننده نژاد است. دشواری تقسیم جوامع انسانی به نژادهای بیولوژیک خاص وقتی در کانون توجه قرار گرفت که دانشمندان از ژنتیک برای بررسی تفاوت‌های بیولوژیک انسانی استفاده کردند. در سال ۱۹۶۰ مشخص شد که گروه‌هایی که سابقاً به عنوان نژادهای جداگانه شناخته می‌شدند (مثلاً آفریقایی، آسیایی و اروپایی) نمی‌توانند براساس شیوع پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی افتراق داده شوند. در سال‌های اخیر، این یافته با پروژه‌های جهانی توالی‌یابی بین‌المللی DNA نیز تقویت شده است که اطلاعاتی فراهم کرده‌اند که با این فرضیه که نژادهای بیولوژیک متفاوت انسانی وجود دارند مطابقت ندارد. مفهوم بیولوژیک امروزی نژاد با ۲ ویژگی مشخص می‌شود: (۱) میزان تفاوت‌های ژنتیکی در یک گروه در مقایسه با گروه‌های دیگر، (۲) آیا هر گروه در یک گونه می‌توانند از نظر تکاملی متمایز نشان داده شوند. مطالعات جوامع انسانی تفاوت‌های ژنتیکی بیشتری را در داخل جمعیت‌ها نسبت به بین جمعیت‌ها نشان داده است (آفریقایی، آسیای شرقی و

1- Ambient inviroment

اروپایی). در نتیجه به علت سطح بالای جریان ژن بین جوامع، در حقیقت هیچ جامعه‌ای از نظر ژنتیکی متمایز نیست. علاوه بر آن تا زمانی که تفاوت‌های ژنتیکی جغرافیایی در گونهٔ ما وجود دارد هیچ روش بدون ابهامی برای جداسازی آن تفاوتهای ژنتیکی به گروه‌های کوچک‌تر وجود ندارد، چون تغییرات ژنتیکی انسان‌ها مداوم است و مقطعی نیست. براساس این موارد، توافق انسان‌شناسان بیولوژیک و متخصصان ژنتیک انسانی مدرن بر این است که **هیچ نژاد متمایز از نظر ژنتیکی در انسان‌های امروزی وجود ندارد.**

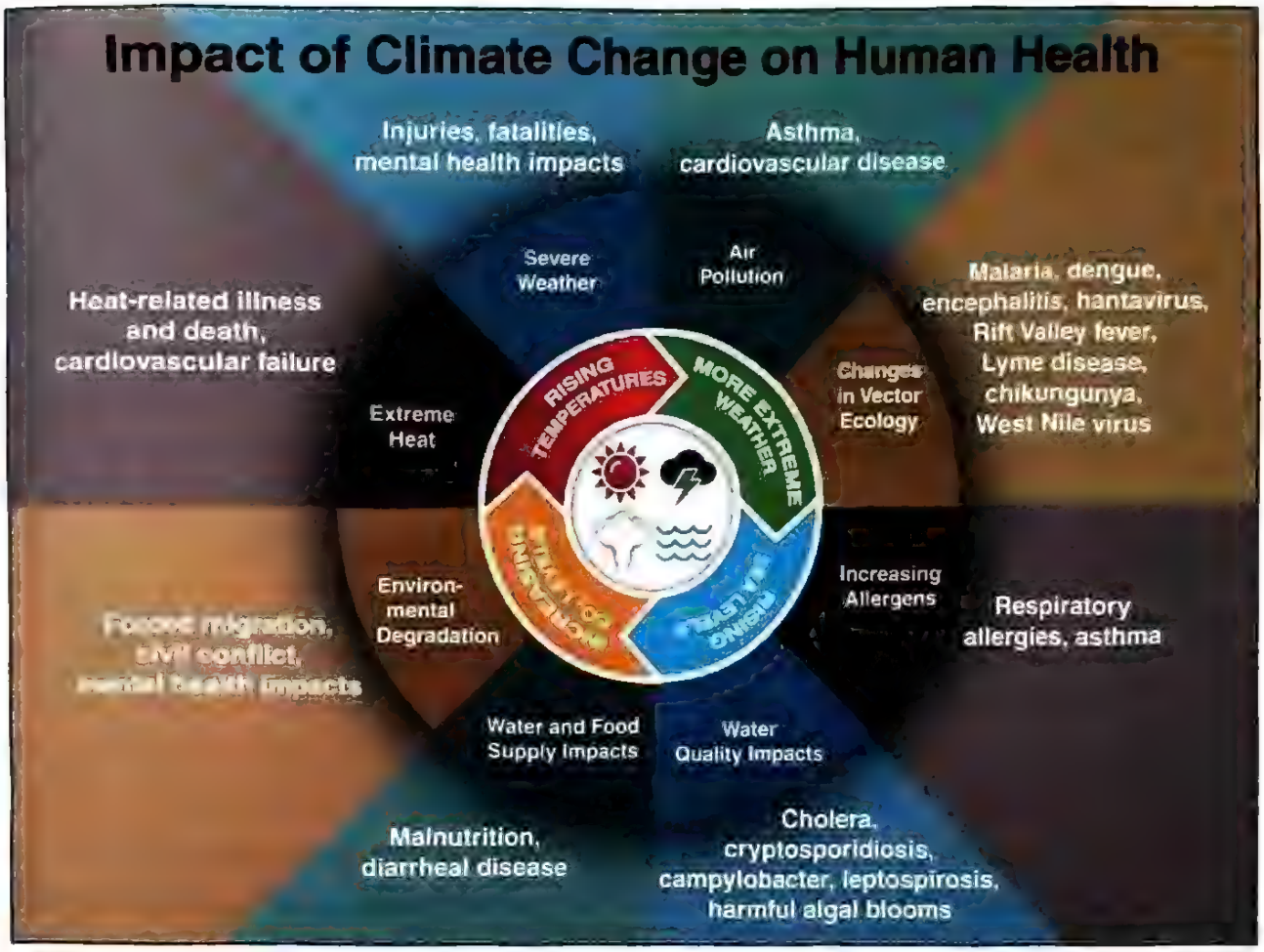
در طی تاریخ جوامع، گروه‌های جمعیتی را براساس ویژگی‌های قراردادی مثل ظاهر و منشأ جغرافیایی مجزا کرده‌اند. در نتیجه افراد در نژادهای تعریف شده توسط جامعه[1] دسته‌بندی شده‌اند که هم‌چنان اساس برتری اجتماعی در کشورهای جهان است. زیرگروه‌های جمعیتی خاصی ممکن است با متغیرهای محیطی تماس بیشتری داشته باشند و این ممکن است اثر منفی بر سلامت ایشان داشته باشد، مثل آلودگی آب و هوا، ازدحام جمعیت، رژیم نامناسب، تحصیلات کم، تماس بیشتر با مواد سمی شیمیایی، عدم دسترسی به خدمات بهداشتی و بیماری‌های عفونی. در مقایسه با اروپایی- آمریکایی‌ها، جوامع آفریقایی- آمریکایی افزایش مرگ شیرخواران (بیش از ۲ برابر)، مرگ ناشی از سرطان پروستات (۲/۵ برابر) و مرگ ناشی از کووید - ۱۹ (حدوداً ۲ برابر) داشته‌اند. شیوع دیابت نوع ۲، فشار خون و چاقی در این جمعیت بیشتر است. در جامعهٔ آمریکای لاتین در ایالات متحده، افزایش دیابت نوع ۲، و چاقی مشاهده شده است. میزان پوشش بیمهٔ درمانی بین نژادهای تعریف شده توسط جامعه متفاوت است که به نابرابری بهداشتی می‌افزاید. براساس اطلاعات CDC جمعیت آمریکای لاتین ایالات متحده احتمال بیمهٔ درمانی کمتری دارند در حالی که آسیایی- آمریکایی‌ها و اروپایی- آمریکایی‌ها احتمال بیشتری برای استفاده از بیمه دارند.

اگرچه تفاوت‌های ژنتیکی اختصاصی مبتنی بر جمعیت وجود دارند، نژادهای تعریف شده براساس جامعه کاملاً با این تفاوت‌های ژنتیکی منطبق نیستند. قومیت، گروهی از افراد با ویژگی‌های مشترکی مثل فرهنگ، کشور محل تولد، زبان و مذهب هستند و می‌توانند نتیجهٔ اقدامات بهداشتی را تحت تأثیر قرار دهند. در ایالات متحده قومیت معمولاً به دو گروه اسپانیولی و غیراسپانیولی تقسیم می‌شود واژهٔ اسپانیولی در فرهنگ ایالات متحده و بسیاری از مطالعات تحقیقی اشاره به آمریکایی‌های اسپانیایی تبار دارد، در حالی که آمریکایی‌های لاتین‌تبار شامل جمعیت‌هایی است که به زبان غیراسپانیایی صحبت می‌کنند (مثل برزیلی‌ها) و شامل آمریکای مرکزی و جنوبی و همچنین تعداد متغیری از جمعیت آفریقایی، سرخپوستان آمریکایی و نژاد اروپایی می‌باشند.

از نظر تاریخی توصیف کنندگان نژادهای تعریف شده توسط جامعه، وجود رنگدانه پوستی (مثل سفید، سیاه)، ارجاع به منشأ جمعیت (آمریکایی آفریقایی تبار، آمریکایی آسیایی تبار) و واژه‌های انسان‌شناسی سنتی مربوط به قرن ۱۸ مثل قفقازی را در نظر گرفته‌اند. در این کتاب ما از واژه‌های مرتبط با منشأ جغرافیایی برای نژادهای تعریف شده توسط جامعه استفاده می‌کنیم مانند آمریکایی اروپایی، آمریکایی آفریقایی و غیره. همراهی بیماری‌های ژنتیکی که در جوامع خاصی شایع‌تر است (مثل فیبروز کیستیک) در قالب اصل و نصب جغرافیایی بهتر بیان می‌شود "مثل اروپایی- تبار". این رویکرد اگرچه مفید است ولی ناکامل می‌باشد چرا که ۱) جریان ژن بین جمعیت‌ها (مخلوط‌شدن جمعیت‌ها) ۲) همراهی تاریخی بیماری‌ها با نژادهای تعریف شده توسط جامعه یا در کشورهای خاص (مثل آفریقایی- آمریکایی یا سرخپوستان) کاملاً منطبق بر توزیع تفاوت‌های ژنتیکی در جمعیت نیستند. برای مثال به صورت شایع بیماری سلول داسی با نژاد آفریقایی- آمریکایی همراهی دارد، اگرچه اساس این همراهی انتخاب مثبت برای آللی است که محافظت در برابر مالاریای فالسی‌پاروم را در مناطقی که این بیماری شایع‌تر است ایجاد می‌کند. این مناطق شامل آفریقای استوایی، اروپای جنوبی، خاورمیانه و قسمت‌هایی از آسیاست.

بنابراین اگرچه همراهی نژاد و قومیت با بیماری‌ها به صورت شایعی در منابع پزشکی بیان شده است، این ارتباط باید با احتیاط تفسیر شود چرا که این ارتباطات حاصل تفاوت‌های بیولوژیک ارثی نیستند. اگرچه ممکن است بروز بیماری در نژادهای تعریف شده توسط جامعه از نظر آماری تفاوت معنی‌دار داشته باشد، ارتباط بالینی این نابرابری‌ها خصوصاً در بیماری‌های نادر، واضح نیست. نابرابری‌های بهداشتی هم‌چنین با وضعیت اقتصادی اجتماعی، محل جغرافیایی زندگی، شغل، هویت جنسی و گرایش جنسی بستگی دارد. آگاهی در ارتباط با موضوع نابرابری بهداشتی در حال افزایش است و درک معیارهای اجتماعی سلامت و تأثیر آنها بر سلامت فردی برای متخصصین حوزهٔ سلامت آینده ضروری است.

1- Socially defined races



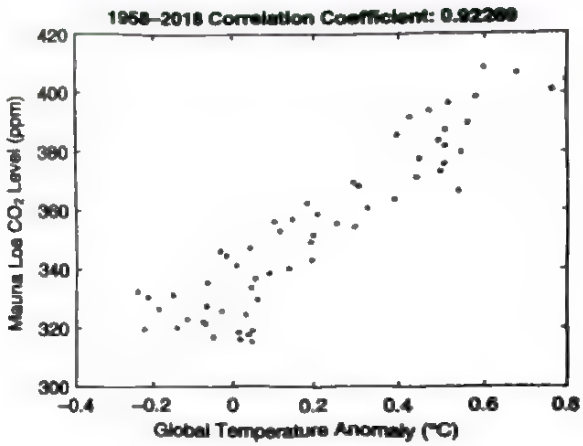
شکل ۱-۷. تغییرات آب و هوایی تأثیر وسیعی بر نتایج سلامت دارد. این تصویر مهم‌ترین تغییرات آب و هوایی مؤثر (افزایش دما، هوای شدیدتر، افزایش سطح آب دریاها، افزایش سطح دی‌اکسید کربن) و تأثیر آنها بر قرار گرفتن در معرض بیماری و نتایج سلامت ناشی از مواجهه با این تغییرات را نشان می‌دهد.

اثرات تغییر آب و هوا بر سلامت

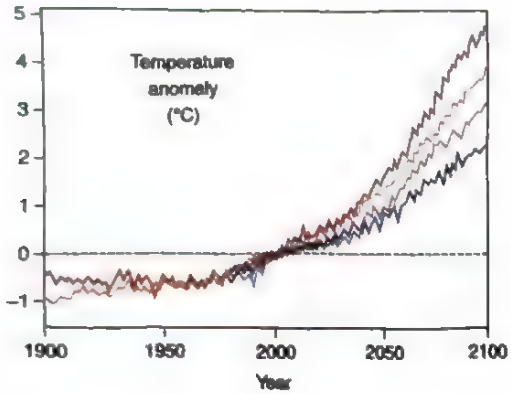
بدون انجام اقدامات مداخله‌ای فوری تغییرات آب و هوایی هم‌چنان بارزترین علت اصلی بیماری‌های محیطی در قرن ۲۱ در سراسر جهان است (شکل ۱-۷). اندازه‌گیری دما در سراسر جهان نشان می‌دهد که زمین، از اوایل قرن ۲۰م و به ویژه از اواسط دهه ۱۹۶۰ با یک سرعت افزاینده گرم شده است. رکوردشکنی‌های درجه حرارت جهانی معمول شده است و ۵ سال (۲۰۲۰-۲۰۱۶) جزو گرمترین سال‌ها از سال ۱۸۸۰ بوده‌اند. در طی سال ۲۰۲۰، درجه حرارت جهانی زمین ۱/۵۹°C گرم‌تر از میانگین قرن ۲۰م بود. متوسط دمای اقیانوس‌ها نیز در حال افزایش است.

افزایش درجه حرارت جوی و اقیانوس‌ها به اثرات متعددی منجر شده است که شامل تغییر در فراوانی طوفان، خشکسالی و سیل و نیز از دست رفتن مقادیر زیادی از یخ‌ها در اقیانوس منجمد شمالی و کاهش وسیع میزان یخ در نواحی اقیانوس منجمد شمالی است. ذوب‌شدن یخ‌های نواحی یخبندان زمین و انبساط حرارتی اقیانوس‌های در حال گرم‌شدن، باعث افزایش ۱۳ تا ۲۰ سانتی‌متر در میانگین جهانی سطح دریاها از سال ۱۹۰۰ شده است و سطح دریاها در حال حاضر با میانگین ۳/۶mm در سال در حال افزایش است.

در میان دانشمندان توافق کلی وجود دارد که تغییرات آب و هوا، حداقل در یک بخش، ناشی از فعالیت بشر است. افزایش سطح اتمسفری گازهای گلخانه‌ای، به خصوص دی‌اکسید کربن (CO_2)، که از سوخت‌های فسیلی آزاد می‌شود (شکل ۲-۷) و هم‌چنین ازن (یک آلاینده مهم هوا، بعداً بحث می‌شود) و متان مسئول می‌باشند. این گازها، همراه با بخار آب، با جذب انرژی ساطع از سطح زمین، که در غیر این صورت در فضا گم خواهد



شکل ۲-۷. ارتباط سطح دی‌اکسید کربن (CO_2) که در آزمایشگاه Mauna loa در هاوایی اندازه‌گیری شده با تغییرات دمای میانگین جهانی در طی ۶۰ سال گذشته. دمای جهانی در هر سال مشخص در مرکز Hady انگلستان براساس اندازه‌گیری در بیش از ۳۰۰۰ ایستگاه هواشناسی در سراسر جهان استنتاج شده است.



شکل ۳-۷. تغییرات آب و هوایی در گذشته و آینده. دمای پیش‌بینی شده طی قرن ۲۱ افزایش یافته است. رنگ‌های مختلف بیانگر مدل‌های کامپیوتری مختلف است که افزایش دمای جهانی در حد ۲°C تا ۵°C تا سال ۲۱۰۰ را پیش‌بینی می‌کند.

شد، "اثر گلخانه‌ای" تولید می‌کنند. از بین رفتن جنگل‌ها و کاهش تثبیت کربن توسط گیاهان نیز باعث افزایش سطح CO_2 می‌گردد. بسته به نوع مدل کامپیوتری استفاده شده، نشان داده شده که افزایش سطوح گازهای گلخانه‌ای منجر به افزایش دمای جهانی بین ۲°C تا ۵°C تا سال ۲۱۰۰ می‌شود (شکل ۳-۷).

نتایج سلامتی تغییرات آب و هوا به وسعت و سرعت آن، شدت نتایج پس از آن، و توانایی انسان برای تخفیف آثار زیانبار، بستگی دارد. سازمان بهداشت جهانی تخمین زده است که تقریباً ۲۵۰,۰۰۰ مرگ اضافه سالانه بین سال‌های ۲۰۳۰ تا ۲۰۵۰ به دلیل تغییرات آب و هوایی رخ خواهد داد که این میزان شامل موارد بیماری و تخریب خدمات بهداشتی ناشی از تغییرات شدید آب و هوا نمی‌باشد. به دلیل شکاف طبقاتی، افرادی که در مناطق کم‌درآمد و در جوامع دچار تبعیض نژادی زندگی می‌کنند، پیش از بقیه دچار آسیب شدید خواهند شد، به عنوان مثال در توفان کاترینا که نواحی نئواورلئان را در سال ۲۰۰۵ تخریب کرد. انتظار می‌رود که تغییرات آب و هوایی اثر جدی منفی روی سلامت انسان، به وسیله افزایش بروز و شدت تعدادی از بیماری‌های زیر داشته باشد:

- بیماری‌های قلبی عروقی، عروق مغزی، و تنفسی، همگی به وسیله امواج گرما و آلودگی هوا تشدید خواهند شد.
- گاستروانتریت، وبا، و سایر بیماری‌های عفونی انتقال یابنده توسط غذا و آب، به علت آلودگی ناشی از منابع آب سالم و نقص عملکرد فاضلاب، بعد از بارش‌های سنگین و سایر بلایای محیطی.
- بیماری‌های عفونی منتقله از ناقلین (حشرات)، مثل مالاریا و تب دنگو، بر اثر تغییر در تعداد و توزیع جغرافیایی ناقلین به علت افزایش دما، اشکال در محصولات غذایی و تغییرات شدیدتر هوا.
- سوءتغذیه به علت تغییر در آب و هوای منطقه‌ای که تولید محصولات کشاورزی را مختل می‌کند. پیش‌بینی می‌شود چنین تغییراتی، شدیدترین نوع در مناطق حاره‌ای باشند، که در آنجا دمای میانگین ممکن است نزدیک یا بالاتر از سطوح تحمل محصولات کشاورزی باشد؛ تخمین زده می‌شود که تا سال ۲۰۸۰، در بعضی کشورهای در حال توسعه در نتیجهٔ تغییرات آب و هوا محصولات کشاورزی ممکن است از ۱۰ تا ۲۵٪ کاهش یابد.

فراتر از این تأثیرات مختص بیماری، تخمین زده می‌شود که ذوب‌شدن یخ یخچال‌ها، به همراه افزایش دمایی اقیانوس‌های در حال گرم‌شدن، سطوح دریا را تا سال ۲۱۰۰، ۲ تا ۶ پا افزایش دهد. حدود ۱۰٪ جمعیت جهان ـ تقریباً ۶۰۰ میلیون نفر ـ در نواحی نزدیک به دریا زندگی می‌کنند که در خطر سیل قرار دارند. تخمین زده می‌شود که کشورهایی مانند مالدیو کاملاً غرق

می‌شوند و از بین خواهند رفت. مهاجرت مردم باعث اختلال در زندگی‌ها و تجارت خواهد شد و شرایطی مساعد برای ناآرامی سیاسی، جنگ و فقر، که «ناقلین» سوءتغذیه، بیماری و مرگ هستند را فراهم می‌نماید.

مسمومیت عوامل شیمیایی و فیزیکی

توکسیکولوژی علم سموم است. این علم، توزیع، اثرات و مکانیسم‌های عمل عوامل سمی را مطالعه می‌کند. به صورت گسترده‌تر، این علم، مطالعهٔ اثرات عوامل فیزیکی از قبیل پرتوتابی و گرما را نیز شامل می‌شود. در مجموع، در مورد پتانسیل تأثیر مواد شیمیایی بر روی سلامت انسان اطلاعات کمی شناخته شده است. حدود ۱۰۰,۰۰۰ مادهٔ شیمیایی در آمریکا استفاده می‌شود و کمتر از ۱٪ آنها از نظر تأثیر بر سلامت مورد آزمایش قرار گرفته است. علاوه بر این، اکثر آزمایشاتی که تاکنون انجام شده از نظر علمی برای تعیین تأثیر طولانی‌مدت مواد شیمیایی بر سلامتی ناکافی بوده است. این قضیه با تداخل بین مواد آلوده کننده با سن، استعداد ژنتیکی و حساسیت متفاوت بافت تماس یافته در فرد پیچیده‌تر می‌شود. پس تفاوت‌های زیادی در حساسیت افراد به مواد سمی وجود دارد که تعیین مقدار بی‌خطر برای آلودگی‌ها را محدود می‌کند.

در اینجا به چند اصل کلی در زمینهٔ سمیت ناشی از داروها و مواد شیمیایی برون‌زاد اشاره می‌کنیم.

- تعریف سم ساده نیست و یک جنبهٔ کمی دارد که شدیداً وابسته به دوز است. جمله معروف پاراسلسوس در قرن شانزدهم "تمام مواد سم هستند؛ فقط دوز سم و دارو با هم متفاوت است"؛ شاید امروزه صحیح‌تر نیز باشد، با توجه به افزایش تولید داروهایی که اثرات مضر بالقوه دارند.
- مواد شیمیایی برون‌زاد که زنوبیوتیک[1] نامیده می‌شوند، در محیط وجود دارند و از طریق تنفس، بلع و تماس پوستی جذب بدن می‌شوند (**شکل ۴-۷**).
- مواد شیمیایی ممکن است در محل ورود خود عمل کنند یا به سایر نقاط، منتقل شوند. بعضی مواد بعد از ورود به بدن تغییر نمی‌کنند، ولی بیشتر حلال‌ها و داروها متابولیزه می‌شوند تا محصولات محلول در آب ایجاد نمایند (سم‌زدایی)[2] یا جهت ایجاد متابولیت‌های سمی فعال می‌شوند. بیشتر حلال‌ها و داروها چربی‌دوست هستند که باعث تسهیل انتقال آنها در خون توسط لیپوپروتئین‌ها و نفوذ در اجزای چربی غشاهای سلولی می‌شود.
- مهم‌ترین سیستم آنزیمی سلولی دخیل در سم‌زدایی، سیستم سیتوکروم *P-450* می‌باشد. این سیستم، هم واکنش‌های سم‌زدایی زنوبیوتیک‌ها و هم با شیوع کمتر تبدیل زنوبیوتیک‌ها به اجزای فعالی که باعث آسیب سلولی می‌شوند را کاتالیز می‌نماید. هر دو نوع واکنش می‌توانند باعث تولید گونه‌های واکنش‌دهنده اکسیژن (ROS)، به عنوان یک محصول جانبی، گردند که می‌توانند باعث آسیب سلول شوند (که در فصل ۱ بحث شده است). سیستم P450 در تمامی ارگان‌های بدن وجود دارد ولی بیشترین فعالیت را در شبکهٔ اندوپلاسمی کبد دارد. نمونه‌هایی از فعال‌شدن متابولیک مواد شیمیایی از طریق سیستم P-450، تبدیل تتراکلرید کربن به رادیکال‌های آزاد تری‌کلرومتیل سمی و تولید متابولیت‌های متصل به DNA از بنزو [a] پیرن، یک کارسینوژن موجود در دود سیگار، می‌باشند. سیستم سیتوکروم P-450 در متابولیسم تعداد زیادی از داروهای رایج از قبیل استامینوفن، باربیتورات‌ها و وارفارین و نیز متابولیسم الکل (در ادامهٔ این فصل بحث می‌شود) نیز دخالت دارد.

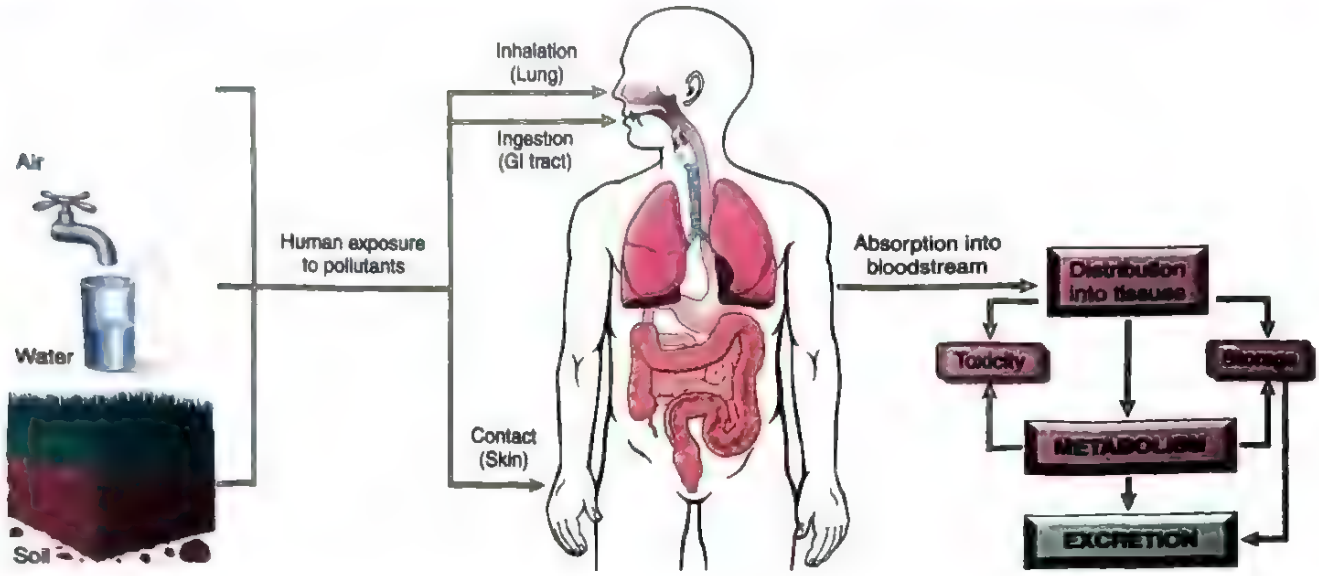
تفاوت‌های زیادی در میزان فعالیت آنزیم‌های P-450 در افراد مختلف وجود دارد. این تفاوت ممکن است در نتیجه پلی‌مورفیسم ژن‌های کدکنندهٔ این آنزیم و تعاملات با داروهای دیگری باشد که از طریق همین سیستم متابولیزه می‌گردند. فعالیت این آنزیم‌ها ممکن است با رژیم غذایی تغییر یابد، مثلاً گرسنگی و روزه‌داری فعالیت این سیستم را کم و مصرف الکل، سیگار و تغییرات هورمونی فعالیت آن را افزایش می‌دهد.

آلودگی محیطی

آلودگی هوا

آلودگی هوا علت مهم مرگ و میر و ناخوشی در سرتاسر جهان، به ویژه در بین افراد در معرض خطر با بیماری ریوی یا قلبی از قبل موجود، می‌باشد. علاوه بر این، میکروارگانیسم‌های منتقل شونده توسط هوا از علل عمده ایجاد بیماری و مرگ و میر هستند. این بیماری‌ها شامل دو پاندمی بزرگ جهانی، آنفلوانزا در

1- Xenobiotics
2- Detoxification



شکل ۴-۷. تماس انسان با آلوده‌کننده‌ها. آلوده‌کننده‌های موجود در هوا، آب و خاک از طریق ریه‌ها، مجرای گوارش و پوست جذب می‌شوند. در بدن می‌توانند در محل جذب عمل کنند ولی معمولاً از طریق جریان خون به اعضای مختلف منتقل شده و در آن جا ذخیره یا متابولیزه می‌شوند. متابولیسم زنوبیوتیک‌ها ممکن است منجر به تولید ترکیبات محلول در آب شود، که دفع می‌گردند یا در صورت فعال‌شدن باعث ایجاد یک متابولیت سمی می‌گردند.

سال‌های ۱۹۱۸ تا ۱۹۱۹ و covid-19 شروع شده در سال ۲۰۱۹ است. از آن گسترده‌تر، آلودگی شیمیایی و ذرات معلق موجود در هوا در سراسر جهان است. خطرات خاصی هم در هوای محیط باز و هم در محیط سربسته شناسایی شده‌اند.

آلودگی هوای بیرون

هوای محیط توسط مخلوط آلوده‌کننده‌های ناخوشایند گازی و ذره‌ای آلوده می‌گردد که در شهرها و نقاط مجاور صنایع سنگین، بیشتر است. تماس با آلاینده‌های هوایی به طور نامتوازن در جمعیت حاشیه‌نشین جوامع با وضعیت اقتصادی- اجتماعی پایین بیشتر است. در ایالات متحده، آژانس حفاظت محیطی[1] (EPA) حداکثر حد مجاز قابل تحمل ۵ آلاینده را پایش و تنظیم می‌کند: دی‌اکسید گوگرد، مونوکسید کربن، ازن، دی‌اکسید نیتروژن و ذرات معلق. مه دود[2] (از دو واژهٔ مه و دود تشکیل شده است) شامل این مواد و ترکیبات دیگر می‌باشد. ذرات معلق و ازن سطح زمین بیشترین اجزا را تشکیل می‌دهند. سطح این ۵ آلاینده اندازه‌گیری و به عنوان شاخص کیفیت هوا گزارش می‌شود.

ریه‌ها، هجوم پیامدهای مضر آلودگی هوا را تحمل می‌کنند، اگر چه آلوده‌کننده‌های هوا مانند سایر سموم محیطی (مثل سرب و جیوه) می‌توانند بسیاری از سیستم‌ها را درگیر نمایند. توضیحات جزئی‌تر بیماری‌های ریوی ناشی از آلوده‌کننده‌ها در فصل ۱۱ بحث شده‌اند. در این جا ما توضیحاتی در مورد اثرات اصلی ازن، دی‌اکسید گوگرد، ذرات معلق و مونوکسیدکربن بر روی سلامت ارائه می‌کنیم (جدول ۱-۷).

- **اوزون احتمالاً یکی از فراگیرترین آلوده کننده‌های هواست.** سطوحی که در بسیاری از شهرها یافت می‌شود، بالاتر از استانداردهای EPA است. این گاز در اثر واکنش‌های ناشی از نور خورشید روی اکسیدهای نیتروژن که از اگزوز اتومبیل‌ها خارج می‌شود، ایجاد می‌گردد. سمیت آن مربوط به شرکت در واکنش‌های شیمیایی است که باعث تولید رادیکال‌های آزاد می‌شود که به سلول‌های اپی‌تلیال مجاری هوایی و سلول‌های آلوئولار آسیب می‌رساند. سطوح پایین ازن، ممکن است توسط افراد سالم تحمل شود ولی مخصوصاً به همراه ذرات معلق، در افراد مبتلا به آسم یا آمفیزم به عملکرد ریه آسیب می‌رساند. کودکان به صورت ویژه در برابر اثر اوزون حساس هستند.
- **دی‌اکسید گوگرد، ذرات معلق و آئروسل‌های اسیدی** به وسیله کارخانه‌ها و نیروگاه‌هایی که از زغال سنگ و نفت

1- Environmental protection agency
2- Smog

جدول ۱-۷. اثرات آلاینده‌های هوای بیرون بر سلامت

آلاینده	جمعیت در معرض خطر	اثرات
ازن	اطفال و بالغین سالم	کاهش عملکرد ریوی
		افزایش واکنش‌پذیری مجاری هوایی
		التهاب ریه
	ورزشکاران، کارگران بیرون منزل	کاهش ظرفیت ورزش
	مبتلایان به آسم	افزایش میزان بستری‌شدن
دی‌اکسید نیتروژن	بالغین سالم	افزایش واکنش‌پذیری مجاری هوایی
	مبتلایان به آسم	کاهش عملکرد ریوی
	اطفال	افزایش عفونت‌های تنفسی
دی‌اکسید گوگرد	بالغین سالم	افزایش علایم تنفسی
	مبتلایان به بیماری ریوی مزمن (COPD)	افزایش میزان مرگ و میر
	مبتلایان به آسم	افزایش میزان بستری‌شدن
		کاهش عملکرد ریوی
آئروسل‌های اسیدی	بالغین سالم	تغییر پاک‌سازی موکوسیلیاری
	اطفال	افزایش عفونت‌های تنفسی
	مبتلایان به آسم	کاهش عملکرد ریوی
		افزایش میزان بستری‌شدن
ذرات معلق	اطفال	افزایش عفونت‌های تنفسی
	مبتلایان به بیماری ریوی مزمن یا بیماری قلبی	کاهش عملکرد ریوی
	مبتلایان به آسم	افزایش مرگ و میر
		افزایش تعداد حملات آسم

به عنوان سوخت استفاده می‌کنند، ایجاد می‌شود. در میان این موارد، ذرات معلق، به عنوان علت اصلی بیماری و مرگ و میر مورد توجه هستند. ذرات با قطر کوچک‌تر از $۱۰\mu m$ بسیار مضر هستند، زیرا این ذرات در صورتی که استنشاق شوند، تمام مسیر هوایی را طی می‌کنند و به فضاهای هوایی می‌رسند که در آنجا به وسیلهٔ ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها فاگوسیته می‌شوند که این سلول‌ها باعث ترشح واسطه‌ها (احتمالاً با فعال کردن اینفلامازوم، فصل ۲) و تحریک یک واکنش التهابی می‌شوند. در مقابل، ذرات بزرگ‌تر در بینی برداشته می‌شوند یا در سد دفاعی مخاطی مژکی به دام می‌افتند و در نتیجه کمتر خطرناک هستند.

- مونوکسیدکربن (CO) گازی غیرمحرک، بی‌رنگ، بی‌مزه و بی‌بو است که از اکسیداسیون ناقص مواد کربنی تولید می‌شود. منابع آن عبارتند از: موتورهای وسایل نقلیه، فرایندهای صنعتی که از سوخت‌های فسیلی استفاده می‌کنند، وسایل گرم‌کننده خانگی نفت‌سوز و دود سیگار. سطوح پایین آن، اغلب در هوای اتمسفر یافت می‌شود و می‌تواند در اختلال عملکرد تنفسی شرکت داشته باشد، امّا معمولاً به خودی خود تهدیدکنندهٔ حیات نمی‌باشد. به هر حال، افرادی که در محیط‌های بسته کار می‌کنند و به شدت در معرض دود و بخار هستند از قبیل کارگران تونل‌ها و معادن زیرزمینی، ممکن است دچار مسمومیت مزمن با CO شوند. در این جا CO به عنوان یک آلوده‌کنندهٔ هوا مورد بحث قرار گرفته ولی یک علت مهم برای مرگ تصادفی و خودکشی نیز می‌باشد. در گاراژهای کوچک در بسته، دود اگزوز ماشین می‌تواند در عرض ۵ دقیقه کومای کشنده ایجاد کند. مرگ ناشی از فقدان رهاسازی اکسیژن به بافت‌ها است، زیرا تمایل هموگلوبین به CO، ۲۰۰ برابر بیشتر از

تمایل آن به اکسیژن است و کربوکسی هموگلوبین که با اتصال CO ایجاد می‌شود، توانایی حمل اکسیژن را ندارد. هایپوکسی منجر به تضعیف سیستم عصبی مرکزی (CNS) می‌شود، که این حالت آن قدر تدریجی رخ می‌دهد که قربانیان از گرفتاری خود با خبر نمی‌شوند و نمی‌توانند به خودشان کمکی کنند. زمانی هیپوکسی سیستمیک رخ می‌دهد که هموگلوبین ۲۰ تا ۳۰ درصد با CO اشباع شده باشد و با ۶۰ تا ۷۰ درصد اشباع، احتمال عدم هوشیاری و مرگ وجود دارد. تشخیص مسمومیت با CO بر پایه شناسایی سطوح بالای کربوکسی هموگلوبین در خون است.

ریخت‌شناسی

مسمومیت مزمن با CO از آنجایی ایجاد می‌شود که وقتی کربوکسی هموگلوبین تشکیل شد، بسیار پایدار است. در نتیجه، در اثر مواجهه مداوم با سطوح کم CO، کربوکسی هموگلوبین می‌تواند تجمع پیدا کند و به غلظت تهدیدکنندهٔ حیات در خون برسد. هیپوکسی که به تدریج ایجاد می‌شود، می‌تواند باعث ایجاد تغییرات ایسکمیک گسترده در مغز، به خصوص در عقده‌های قاعده‌ای و هسته‌های عدسی‌شکل شود. در صورت خاتمه مواجهه با مونوکسیدکربن، بیمار اغلب بهبود می‌یابد، امّا ممکن است اختلالات عصبی، پایدار باقی بماند.

مسمومیت حاد با CO معمولاً به علت مواجههٔ تصادفی با این گاز یا به قصد خودکشی ایجاد می‌شود. سطوح مخاطی ممکن است به دلیل حضور کربوکسی هموگلوبین قرمز به نظر برسند. اگر مرگ به سرعت رخ بدهد، ممکن است تغییرات ریخت‌شناسی وجود نداشته باشد. در صورت طولانی‌ترشدن بقای فرد بیمار، مغز می‌تواند کمی ادماتو و همراه با خونریزی نقطه‌ای و تغییرات نورونی ناشی از هیپوکسی باشد (فصل ۲۱). این تغییرات ریخت‌شناسی، اختصاصی CO نیستند؛ آنها هیپوکسی سیستمیک را نشان می‌دهند. در قربانیانی که از مسمومیت CO نجات می‌یابند، امکان بهبودی کامل وجود دارد، اگر چه، گاهی اوقات اختلالات حافظه، بینایی، شنوایی و تکلم باقی می‌ماند.

آلودگی هوا در محیط‌های سربسته

از آنجا که امروزه خانه‌ها به طور فزاینده‌ای برای جدایی از محیط "محکم می‌شوند" پتانسیل آلودگی هوا در محیط بسته افزایش می‌یابد. در آن سوی طیف، کیفیت پایین مسکن تماس با آنتی‌ژن‌های محرک آسم را افزایش می‌دهد. شایع‌ترین آلوده‌کننده، دود تنباکو است (که در ادامه به طور مجزا بحث شده است)، امّا مواد مضر دیگر شامل مونوکسیدکربن، دی‌اکسید نیتروژن (که قبلاً به عنوان آلوده‌کننده‌های هوای بیرون ذکر شدند) و آزبستوز (در فصل ۱۱ بحث شده است) می‌باشند. در مورد بعضی از مواد باقی‌مانده، تنها توضیحات اندکی ارائه خواهد شد.

- **دود ناشی از سوختن مواد آلی**، حاوی اکسیدهای متعدد نیتروژن و ذرات معلق کربن، محرکی است که فرد را مستعد به عفونت‌های ریه می‌کند و می‌تواند حاوی هیدروکربن‌های چند حلقه‌ای کارسینوژن باشد.

  تخمین زده شده است که یک سوم جمعیت جهان، به طور عمده در مناطق در حال توسعه، مواد حاوی کربن نظیر چوب، فضولات حیوانی، یا زغال را برای پخت و پز، حرارت دادن و روشنایی می‌سوزانند و در معرض بیماری‌های مرتبط با آلاینده‌های ناشی از دود در منزل می‌باشند.
- **رادون**، گاز رادیواکتیوی که از اورانیوم مشتق می‌شود، به طور گسترده‌ای در خاک و در منازل وجود دارد. تماس با رادون می‌تواند در کارگران معادن اورانیوم باعث سرطان ریه شود (به خصوص در کسانی که سیگار می‌کشند)، احتمال می‌رود که تماس مزمن با مقادیر کم رادون در منزل باعث افزایش خطر سرطان ریه می‌شود به خصوص در افرادی که سیگار هم می‌کشند.
- **آلرژن‌های زیستی** از عوامل میکروبی که توانایی ایجاد بیماری‌های عفونی مانند بیماری لژیونر، پنومونی ویروسی و سرماخوردگی را دارند، تا آلرژن‌های ناشی از فضولات حیوانات اهلی، مایت‌های گرد و غبار و قارچ‌ها و کپک‌ها که عامل رینیت، تحریک چشم و آسم هستند، متغیرند. تمام این عوامل در خانواده‌های دارای سطح اقتصادی اجتماعی پایین شایع‌تر هستند.

فلزات به عنوان آلوده‌کننده‌های محیطی

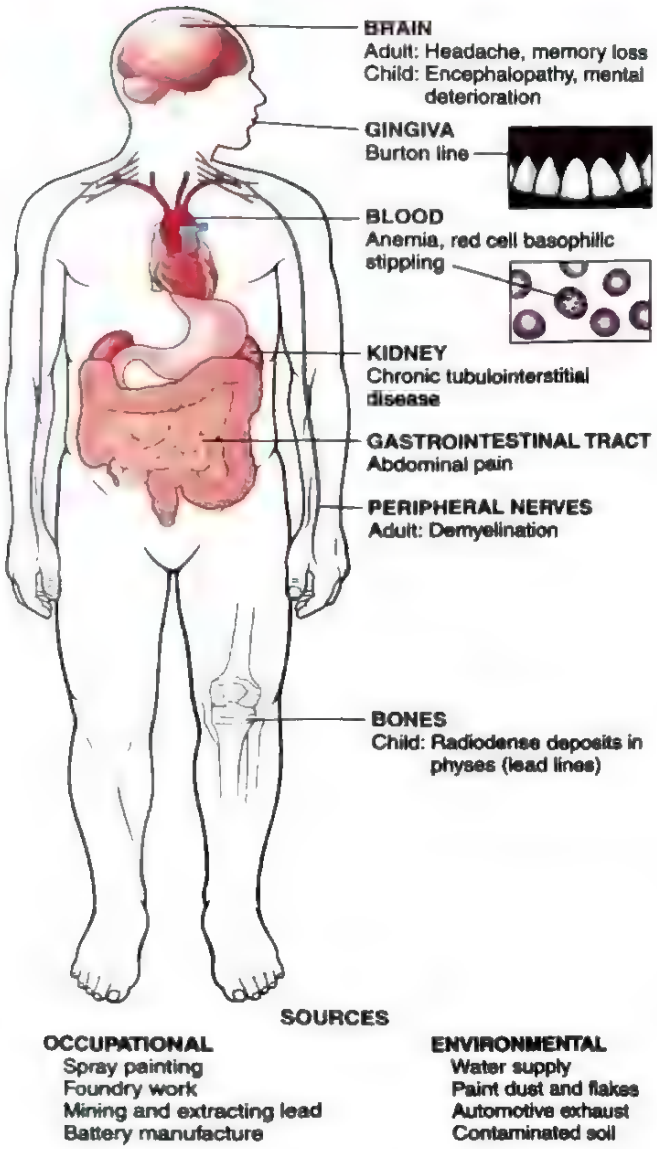
سرب، جیوه، آرسنیک و کادمیوم فلزات سنگینی هستند که به صورت شایعی باعث اثرات مضر در جوامع انسانی می‌شوند و در این جا مورد بحث قرار می‌گیرند.

سرب

سرب فلزی است که به آسانی جذب می‌شود و به گروه‌های سولفیدریل در پروتئین‌ها متصل شده، با متابولیسم کلسیم تداخل می‌نماید و به سمیت‌های خونی، اسکلتی، عصبی، گوارشی و کلیوی منجر می‌شود. تماس با سرب از طریق هوا و غذا و آب آلوده اتفاق می‌افتد. منابع اصلی سرب در محیط در بیشتر طول قرن بیستم، رنگ‌های حاوی سرب منازل و بنزین بود. هر چند که استفاده از رنگ‌ها و بنزین سرب‌دار در کشورهای با درآمد بالاتر بسیار کمتر شده است، ولی در مناطق کم‌درآمد سرب در محیط و خانه‌های قدیمی وجود دارد و یک عامل مهم مسمومیت است. سطوح خونی سرب در کودکانی که در خانه‌های قدیمی دارای رنگ با پایه سرب یا گرد و غبار حاوی سرب زندگی می‌کنند اغلب بیش از ۵μg/dL می‌باشد، سطحی که مراکز کنترل و پیشگیری بیماری‌ها[1] (CDC) توصیه می‌کند که در آن اقدامات لازم برای محدود کردن مواجهه بعدی صورت گیرد. تماس با سرب با نژادهای تعریف شده توسط جامعه در ارتباط است، به طوری که متوسط سطح سرب خون در کودکان آفریقایی- آمریکایی از کودکان اروپایی- آمریکایی بیشتر است. آلودگی آب نوشیدنی با سرب در سال‌های ۲۰۱۴ تا ۲۰۱۶ در شهر فلینت میشیگان ایالات متحده رخ داد. شهری که ۵۷٪ جمعیت آن آفریقایی- آمریکایی هستند و ۴۰٪ در فقر زندگی می‌کنند. به دنبال تغییر در منبع آب شهری، چون آب منبع جدید غلظت کلر بالاتری داشت، از صافی‌هایی عبور داده می‌شد که جنس آن لوله‌های سرب قدیمی قرن‌های قبل بود و باعث کندن سرب از لوله‌ها گردید و در نتیجه سطح سرب در آب آشامیدنی به ۱۳۲۰۰ ذره در هر میلیارد (ppb) افزایش یافت (میزان قابل قبول سرب ۱۵ppb است). در نتیجه ۶۰۰۰ تا ۱۲۰۰۰ نفر از ساکنین، سطوح بسیار بالای سرب در خونشان پیدا کردند.

تظاهرات بالینی مسمومیت با سرب در شکل ۵-۷ نشان داده شده‌اند. سرب خورده شده به ویژه برای کودکان مضر است زیرا آنها بیش از ۵۰ درصد سرب غذا را جذب می‌کنند، در حالی که بالغین تقریباً ۱۵ درصد آن را جذب می‌کنند. علاوه بر این، سد خونی مغزی در کودکان نفوذپذیری بیشتری دارد و این امر منجر به حساسیت بیشتر آنها به آسیب مغزی می‌شود. تأثیرات مسمومیت با سرب با سطح خونی آن مرتبط است (شکل ۱-e۷).

قسمت عمدهٔ سرب جذب شده (۸۰ تا ۸۵٪) در دندان‌ها و استخوان جذب می‌شود، جایی که به فسفات متصل می‌شود و



شکل ۵-۷. تظاهرات پاتولوژیک مسمومیت با سرب

بنابراین با اتصال کلسیم به فسفات رقابت کرده و اتصال کلسیم را کاهش می‌دهد. هنگامی که سرب به استخوان جذب شد، نسبتاً پایدار است و نیمه عمر آن حدود ۲۰ تا ۳۰ سال می‌باشد. با این حال، در شرایطی که بازگردش استخوان تسریع شود (مثل حاملگی، هیپرتیروئیدیسم، پوکی استخوان) آزادسازی سرب به جریان خون افزایش می‌یابد. حدود ۵ تا ۱۰ درصد سرب جذب شده در خون باقی می‌ماند و بقیه در سراسر بافت‌های نرم توزیع می‌شود. سرب اضافی، برای بافت‌های عصبی در بالغین و کودکان سمی است؛ نوروپاتی‌های محیطی بیشتر در بالغین دیده می‌شوند، در حالی که اثرات عصبی مرکزی در اطفال شایع‌تر

1- Centers for disease control and prevention

شکل ۶-۷. مسمومیت با سرب. اختلال در شکل‌گیری مجدد غضروف کلسیفیه در اپی‌فیزها(*پیکان‌ها*) در مچ دست، باعث افزایش قابل توجه دانسیته شده است، به همین دلیل آنها مانند استخوان کورتیکال، حاجب به اشعه شده‌اند.

شکل ۱-۷. اثر مسمومیت با سرب در کودکان براساس سطح خونی آن.

است. اثرات تماس مزمن با سرب در اطفال ممکن است جزئی بوده و باعث اختلال عملکرد خفیف شود یا ممکن است شدید و کشنده باشد. در کودکان کم سن و سال، اختلالات حسی، حرکتی، هوشی و روان شناختی توصیف شده است که عبارتند از کاهش IQ، عدم توانایی یادگیری، عقب‌ماندگی تکامل روانی حرکتی، و در موارد شدیدتر کوری، جنون، تشنج و کما. نوروپاتی محیطی ناشی از سرب در بالغین، عموماً بعد از حذف تماس با سرب، برگشت‌پذیر است، ولی اختلالات محیطی و CNS در اطفال معمولاً برگشت‌ناپذیر می‌باشند.

در کودکان، سرب بیش از حد باعث تداخل در شکل‌گیری مجدد[1] طبیعی صفحه رشد (فیز) شده و باعث افزایش دانسیتهٔ استخوانی می‌گردد که به صورت "خطوط سربی"[2] حاجب به اشعه در رادیوگرافی‌ها مشاهده می‌شود (شکل ۶-۷). سرب با افزایش غضروف‌زایی و تأخیر در معدنی‌شدن غضروف‌ها، باعث مهار ترمیم شکستگی‌ها می‌گردد. هیپرپیگمانتاسیون خطی در لثه‌ها می‌تواند دیده شود (خطوط Burton). مواجهه حاد با سرب و دفع کلیوی سرب می‌تواند باعث آسیب توبول‌های پروگزیمال کلیه شود.

سرب تمایل زیادی برای گروه‌های سولفیدریل دارد و با دو آنزیم مؤثر در سنتز هِم (دلتا- آمینولوولینیک اسید دهیدراتاز[3] و فروچلاتاز[4]) تداخل می‌کند. پروتوپورفیرین‌های روی (ZPP) به جای هِم تشکیل می‌شوند و باعث کاهش الحاق آهن به هم و آنمی می‌شود. سرب هم چنین با مهار فعالیت پمپ سدیم و پتاسیم وابسته به آدنوزین تری‌فسفاتاز در غشاء سلول، منجر به افزایش شکنندگی گلبول‌های قرمز خون و ایجاد همولیز می‌شود.

مسمومیت با سرب برمبنای تغییرات نورولوژیک در کودکان یا کم خونی با علت نامشخص همراه با منقوط‌شدن بازوفیلی در سلول‌های قرمز کودکان و بزرگسالان مورد شک قرار می‌گیرد. سرب خونی افزایش یافته، افزایش سطح پروتوپورفیرین آزاد اریتروسیت‌ها یا اندازه‌گیری سطح پروتوپورفیرین - روی، برای تشخیص قطعی ضروری هستند. در موارد خفیف‌تر تماس با سرب، کم خونی ممکن است تنها اختلال کشف شده باشد.

1- Remodeling
2- Lead lines
3- Delta-aminolevulinic acid dehydratase
4- Ferrochelatase

دستگاه گوارش نیز از محل‌های اصلی تظاهرات بالینی است. دل‌درد ناشی از سرب با درد شکمی شدید و غیرموضعی که ممکن است شکم حاد را تقلید کند مشخص می‌شود. مکانیسم آن ناشناخته است.

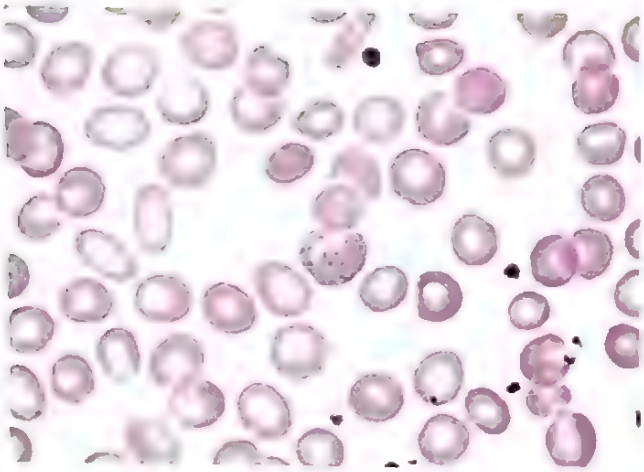
ریخت‌شناسی

اهداف آناتومیک اصلی مسمومیت ناشی از سرب، خون، مغز استخوان، سیستم عصبی، دستگاه گوارش و کلیه‌ها هستند (شکل ۵-۷).

تغییرات خونی یکی از زودرس‌ترین نشانه‌های تجمع سرب و مشخصه بیماری هستند که شامل آنمی میکروسیتیک هیپوکروم به همراه طرح دانه‌دار منقوط بازوفیلی[1] اریتروسیت‌ها می‌باشند (شکل ۷-۷). این تغییرات در خون حاصل کاهش سنتز هِم در پیش‌سازهای اریتروئید مغز استخوان است.

آسیب مغزی تمایل به بروز در کودکان دارد. تغییرات آناتومیک در زمینهٔ نقایص عملکردی خفیف به درستی مشخص نشده‌اند؛ در انتهای شدیدتر طیف، تغییرات شامل ادم مغزی، دمیلینه‌شدن ماده سفید مغز و مخچه و نکروز نورون‌های قشری مغز همراه با تکثیر منتشر آستروسیتی است. در بزرگسالان سیستم عصبی مرکزی کمتر تحت تأثیر قرار می‌گیرد، امّا نوروپاتی‌های محیطی دمیلینه‌کننده ممکن است ظاهر می‌شود که به صورت مشخص، عصب‌های حرکتی مرتبط با عضلاتی که بیشترین استفاده را دارند، را درگیر می‌کند. بنابراین، عضلات اکستنسور مچ دست و انگشتان دست اغلب اولین جایی هستند که مبتلا می‌شوند که به دنبال آن فلج عضلات پرونئال رخ می‌دهد (**افتادگی مچ[2] دست و افتادگی مچ پا[3]**).

کلیه‌ها ممکن است دچار آسیب توبول پروگزیمال همراه با انکلوزیون‌های داخل هسته‌ای سرب شوند. آسیب مزمن کلیوی در نهایت منجر به فیبروز بینابینی و احتمالاً نارسایی کلیه و یافته‌های مطرح‌کننده نقرس می‌شود. سایر یافته‌های مسمومیت با سرب در شکل ۵-۷ نشان داده شده‌اند.



شکل ۷-۷. منقوط شدن بازوفیلی در مسمومیت با سرب. منقوط‌شدن خشن در گلبول‌های قرمز مرکز زمینه، در مسمومیت با سرب شایع است و در سایر کم‌خونی‌های همراه با اختلال سنتز هموگلوبین (مثل آنمی مگالوبلاستیک) نیز دیده می‌شود.

جیوه

جیوه، همانند سرب، با تمایل بالا به گروه‌های سولفیدریل متصل می‌شود و آنزیم‌هایی مثل استیل‌کولین ترانسفراز را مهار می‌کند که در تولید استیل‌کولین و غیرفعال کردن پروتئین‌های دیگر نقش دارد که منجر به آسیب CNS و سایر ارگان‌ها مثل دستگاه گوارش و کلیه‌ها می‌شود. انسان‌ها در طول تاریخ از جیوه در کارهای بسیاری استفاده کرده‌اند، که عبارتند از: به عنوان رنگ در نقاشی غارها، استفاده آرایشی، درمان سیفیلیس و جزئی از دیورتیک‌ها. مدت‌هاست که مسمومیت ناشی از استنشاق بخارات جیوه شناخته شده است و با لرزش، ژنژیویت و رفتارهای عجیب، مثل رفتار "Mad Hatter" در آلیس در سرزمین عجایب لوئیس کارول (جیوه سابقاً در تولید کلاه استفاده می‌شد) همراه می‌باشد.

اگرچه جیوه دیگر در مقیاس زیاد در استخراج معادن طلا استفاده نمی‌شود، اما ضایعات جیوه حاصل از این کار و همچنین جیوه غیرآلی ناشی از خروج گاز از در پوستهٔ زمین توسط باکتری‌ها به انواع آلی از قبیل متیل جیوه تبدیل می‌شود. متیل جیوه وارد زنجیرهٔ غذایی شده و در ماهی‌های گوشتخوار (از قبیل اره ماهی، کوسه و ماهی تون)، سطح جیوه ۱ میلیون بار بیش از آب اطراف است. امروزه منبع اصلی تماس با جیوه، ماهی‌های آلوده هستند. حدود ۹۰٪ از جیوه خورده شده در دستگاه گوارش جذب می‌شود و می‌تواند باعث رسوب پروتئین‌ها در سلول‌های پوششی روده شده و منجر به تهوع، درد شکم و اسهال خونی می‌شود. جیوه از طریق کلیه دفع می‌شود و می‌تواند باعث آسیب

1- Basophilic stippling 2- Wrist drop
3- Foot drop

کلیوی شود. آسیب حاد با آسیب توبول کلیوی و الیگوری یا آنوری همراهی دارد. چون جیوه چربی‌دوست است، در CNS تجمع می‌یابد و از طریق جفت منتقل می‌شود.

مغز در حال تکامل به متیل جیوه بسیار حساس است و جیوه منجر به اختلالات عملکرد حرکتی، حسی، شناختی و رفتاری در مغز می‌شود. به همین دلیل CDC در ایالات متحده توصیه کرده است که افراد باردار از مصرف ماهی‌های مشکوک به آلودگی با جیوه خودداری کنند و زنان در سن باروری مصرف آنها را محدود کنند. تماس با جیوه در رحم منجر به فلج مغزی، کری، کوری و اختلالات عمدهٔ CNS می‌شود.

آرسنیک

آرسنیک به گروه‌های سولفیدریل در پروتئین‌ها و گلوتاتیون متصل شده و با آنزیم‌های متعددی تداخل ایجاد می‌کند (مثل گلوتاتین ردوکتاز، DNA لیگاز) و به مسمومیت‌هایی منجر می‌گردد که در دستگاه گوارش، سیستم عصبی، پوست و قلب برجسته‌تر هستند. آرسنیک سم انتخابی پزشکان ماهر خانواده‌های بورگیا و مدیچی در ایتالیا در دوره رنسانس بود. امروزه تماس با آرسنیک در بسیاری از نقاط جهان، همچنان یک مشکل مهم در زمینهٔ سلامت می‌باشد. آرسنیک به صورت طبیعی در خاک و آب یافت می‌شود و نیز در نگهدارنده‌های چوب، آفت‌کش‌ها و سایر ترکیبات کشاورزی استفاده می‌شود. آرسنیک می‌تواند به وسیله صنایع معدنی و ذوب به محیط پخش شود. آرسنیک در برخی از درمان‌های سنتی گیاهی وجود دارد و تری‌اکسید آرسنیک درمان برای لوسمی پرومیلوسیتیک حاد می‌باشد (فصل ۱۰). غلظت بالای آرسنیک غیرآلی در منابع آب زیرزمینی در چندین کشور خصوصاً بنگلادش، جایی که مسمومیت با آرسنیک یک بحران بهداشتی مداوم است، وجود دارد. در ایالات متحده آلودگی برنج با آرسنیک مورد توجه قرار گرفته است، زیرا برنج بخشی از غلات و ترکیبات غذای نوزادان است.

در صورت مصرف مقادیر زیاد خوراکی، آرسنیک باعث مسمومیت حاد می‌گردد که با درد شکمی شدید، اسهال، آریتمی‌های قلبی، شوک، سندرم زجر تنفسی و انسفالوپاتی حاد تظاهر می‌نماید. سمیت GI، قلبی عروقی و CNS ممکن است به حدی شدید باشد که به مرگ منجر شود. این اثرات ممکن است به علت توانایی آرسنیک در تداخل با فسفریلاسیون اکسیداتیو میتوکندری باشد. تماس مزمن با آرسنیک منجر به

شکل ۲-e۷. کراتوز ناشی از آرسنیک. علائم مسمومیت با آرسنیک، پاپول‌های هایپرپیگمانته و کراتوتیک در کف و پشت دست‌ها.

ایجاد پلی‌نوروپاتی حسی حرکتی متقارن و مشخصاً تغییرات پوستی به صورت هیپرپیگمانتاسیون و یا هیپوپیگمانتاسیون و هیپرکراتوز (شکل ۲-e۷) می‌گردد که به دنبال آن ممکن است کارسینوم سلول بازال و کارسینوم سلول سنگفرشی ایجاد شود. تفاوت تومورهای پوستی ناشی از آرسنیک با انواع ناشی از نور آفتاب، ظهور ضایعات در کف دست و پا می‌باشد. تماس با آرسنیک باعث افزایش خطر کارسینوم ریه می‌گردد. مکانیسم کارسینوژنز آرسنیک، هنوز مشخص نشده است.

کادمیوم

تماس مزمن با کادمیوم به واسطه مکانیسم‌های نامشخص که ممکن است شامل افزایش تولید ROS باشد برای کلیه‌ها و ریه‌ها و استخوان سمی است. کادمیوم اصولاً از طریق ضایعات صنعتی به خصوص در تولید باتری‌های نیکل-کادمیوم وارد محیط می‌گردد و می‌تواند زمانی که باتری‌ها در زباله‌های خانگی دفع می‌شوند باعث آلودگی آب و خاک شود. محصولات کشاورزی می‌توانند کادمیوم را از طریق خاک یا کود و آبیاری جذب کرده و آن را تغلیظ نمایند. در سال‌های ۱۹۶۰ آب آلوده با کادمیوم در ژاپن که برای آبیاری برنج استفاده می‌شد باعث بیمای itai-itai (ouch-ouch) شد که ترکیبی از استئوپروز و استئومالاسی با شکستگی‌های متعدد و بیماری کلیوی است.

کادمیوم در غذاهایی (مثل غلات و سبزیجات برگ‌دار) و دود سیگار دیده می‌شود و اینها مهم‌ترین منابع تماس برای جمعیت عمومی هستند. به علت نیمه عمر طولانی، کادمیوم در طول زندگی در بدن تجمع می‌یابد و مواجهه مزمن با کادمیوم و باعث آمفیزم و مسمومیت کلیوی با مکانیسم ناشناخته می‌شود، خصوصاً در زمینهٔ تماس‌های شغلی (ذوب و پالایش فلزات، بازیافت باتری‌های نیکل- کادمیوم). تماس با کادمیوم می‌تواند منجر به اختلالات اسکلتی ناشی از افزایش دفع ادراری کلسیم و فسفر و همچنین منجر به سنگ‌های کلیوی می‌شود.

تماس‌های صنعتی و کشاورزی

سالانه بیش از ۱۰ میلیون آسیب شغلی و حدود ۶۵/۰۰۰ مورد مرگ به دلیل آسیب‌ها و بیماری‌های شغلی در ایالات متحده روی می‌دهد. تماس‌های صنعتی با عوامل سمی در صنایع مختلف با هم متفاوت است. آنها از تحریک مختصر آزاردهندهٔ مخاط مجاری هوایی در اثر بخار فرمالدئید یا آمونیوم، تا سرطان ریه ثانویه به تماس با آزبست، آرسنیک یا اورانیوم متغیر هستند. بیماری‌های انسانی ناشی از تماس‌های شغلی در **جدول ۲-۷** فهرست شده‌اند. در این جا چند مثال از عوامل مهم مرتبط با بیماری‌های محیطی، ذکر می‌کنیم. مسمومیت ناشی از فلزات، قبلاً در این فصل بحث شده است.

- حلال‌های آلی به صورت گسترده و به مقدار زیاد در سراسر دنیا استفاده می‌شوند و بعضی از قبیل کلروفورم و تولوئن در مقدار وسیع در صنعت استفاده می‌شوند. تماس حاد با مقادیر زیاد بخارات این عوامل، منجر به سرگیجه، و گیجی، سرکوب CNS و حتی کما می‌شود. سطوح پایین‌تر منجر به سمیت کبدی و کلیوی می‌شود. تماس شغلی یا زندگی در مناطق نزدیک به زباله‌های خطرناک حاوی حلال‌های آلی به خصوص بنزن با افزایش خطر لوسمی همراه است. بنزن از طریق CYP2E1 کبدی (یکی از اجزای سیستم آنزیمی P-450 که قبلاً ذکر شده) به یک اپوکسید، اکسیده می‌شود. اپوکسید و متابولیت‌های دیگر، تمایز سلول‌های پیش‌ساز در مغز استخوان را مختل کرده و منجر به آپلازی مغز استخوان و لوسمی میلوئید حاد می‌شوند.
- هیدروکربن‌های پلی‌سیکلیک از احتراق سوخت‌های فسیلی، مخصوصاً سوختن زغال سنگ و گاز در درجه حرارت بالا در صنایع فولاد و نیز قیر و دوده ایجاد می‌شود. این مواد وقتی متابولیزه می‌شوند به کارسینوژن‌های بالقوه تبدیل می‌شوند که به صورت کوالان به DNA متصل شده و منجر به جهش و تغییر بیان ژن و نئوپلازی می‌شوند.
- ارگانوکلرین‌ها (و در کل، مواد آلی هالوژن‌دار) موادی صناعی هستند که در برابر تجزیه‌شدن مقاوم بوده و نیز چربی‌دوست هستند. ارگانوکلرین‌های مهم که به عنوان آفت‌کش استفاده می‌شوند عبارتند از: DDT (دی‌کلرو دی‌فنیل تری‌کلرواتان) و متابولیت‌هایش و عواملی از قبیل لیندان، آلدرین و دیلدرین که همگی این مواد به دلیل نگرانی در مورد ایجاد مسمومیت در ایالات متحده ممنوع شده‌اند. استفاده از DDT در ۱۹۷۳ در ایالات متحده ممنوع شد، ولی تعداد زیادی از جمعیت ایالات متحده شامل آنهایی که بعد از ممنوعیت DDT متولد شدند، سطح سرمی قابل شناسایی P,P'-DDE، یک متابولیت پایدار DDT را دارند. مسمومیت حاد با ارگانوکلرین در انسان عمدتاً منجر به تحریک سیستم عصبی از طریق تداخل با فعالیت کانال‌های سدیم (DDT) یا مهار گیرندهٔ GABA (لیندان، آلدرین) می‌گردد.
- ارگانوکلرین‌های غیر آفت‌کش شامل بی‌فنیل‌های پلی‌کلرینه (PCBs) و دیوکسین می‌باشد (TCDO [۲، ۳، ۷ و ۸ تترا کلرودی‌بنزو P دی‌اکسین]). دیوکسین‌ها و PCBs در سطوح بالا، می‌توانند باعث اختلالات پوستی مثل کلرآکنه[1] شوند که شامل آکنه، ایجاد کیست، هیپرپیگمانتاسیون و هیپرکراتوز بیشتر در اطراف صورت و پشت گوش‌ها، می‌باشد. مکانیسم این اثر فعال‌کردن یک مسیر پیام‌رسان با واسطه گیرنده آریل هیدروکربن در سلول‌های بنیادی پیش‌ساز در پوست می‌باشد. سایر یافته‌ها عبارتند از اختلال عملکرد کبدی و انسفالوپاتی و نوروپاتی محیطی موقت. از آنجا که PCB باعث القاء سیستم آنزیم سیتوکروم P450 می‌گردد، کارگران در معرض مواجهه با این ماده ممکن است تغییراتی را در متابولیسم داروها نشان دهند. سطوح پایین PCB و TCDO در خون بسیاری از مردم آمریکایی وجود دارد. بیشتر ارگانوکلرین‌ها با عملکرد اندوکرین تداخل دارند (می‌توانند عملکرد هورمون‌ها را تقلید یا سطح آنها را تحت تأثیر قرار دهند). در حیوانات آزمایشگاهی اثر آنتی‌استروژنی و آنتی‌آندروژنی دیده شده است ولی اثر طولانی‌مدت در انسان با قطعیت اثبات نشده است.

1- Chlorance

جدول ۲-۷. بیماریهای انسانی همراه با مواجهات شغلی

عضو / سیستم	اثر	عامل سمی
سیستم قلبی عروقی	بیماری قلب	CO، سرب، حلال‌ها، کبالت، کادمیوم
سیستم تنفسی	سرطان بینی	غبار چرم، غبار چوب
	سرطان ریه	رادون، آزبست، سیلیکا، بیس (کلرومتیل) اتر، نیکل، آرسنیک، کروم، گاز خردل
	بیماری انسدادی مزمن ریه	غبار غلات، غبار ذغال‌سنگ، کادمیوم
	افزایش حساسیت‌پذیری	بریلیوم، ایزوسیانات‌ها
	تحریک‌پذیری	آمونیاک، اکسیدهای گوگرد، فورمالدئید
	فیبروز	سیلیکا، آزبست، کبالت
سیستم عصبی	نوروپاتی محیطی	حلال‌ها، آکریل‌آمید، کلرید متیل، جیوه، سرب، آرسنیک، DDT
	راه‌رفتن آتاکسیک	کلردان، تولوئن، آکریل‌امید، جیوه
	سرکوب CNS	الکل‌ها، کتون‌ها، آلدئیدها، حلال‌ها
	آب مروارید	پرتوتابی فرابنفش
سیستم ادراری	سمیت کلیوی	جیوه، سرب، اترهای گلیکول، حلال‌ها
	سرطان مثانه	نفتیل‌آمین‌ها، ۴- آمینوبی‌فنیل، بنزیدین، محصولات لاستیکی
سیستم تولیدمثل	ناباروری مردان	سرب، دی‌بروموکلروپروپان، کادمیوم، جیوه
	ناباروری زنان	کادمیوم، سرب، فتالات‌ها
	تراتوژنز	جیوه، بی‌فنیل‌های پلی‌کلرینه‌شده
سیستم خون‌ساز	لوسمی	بنزن، رادون، اورانیوم
پوست	فولیکولیت و کلر آکنه	بی‌فنیل‌های پلی‌کلرینه شده، دی‌اکسین‌ها، سموم گیاهی
	سرطان	پرتوتابی فرابنفش
دستگاه گوارش	آنژیوسارکوم کبدی	کلرید وینیل

CO: مونوکسید کربن؛ DDT: دی‌کلرو دی‌فنیل تری‌کلرواتان؛ CNS: سیستم عصبی مرکزی؛ GI: دستگاه گوارش.

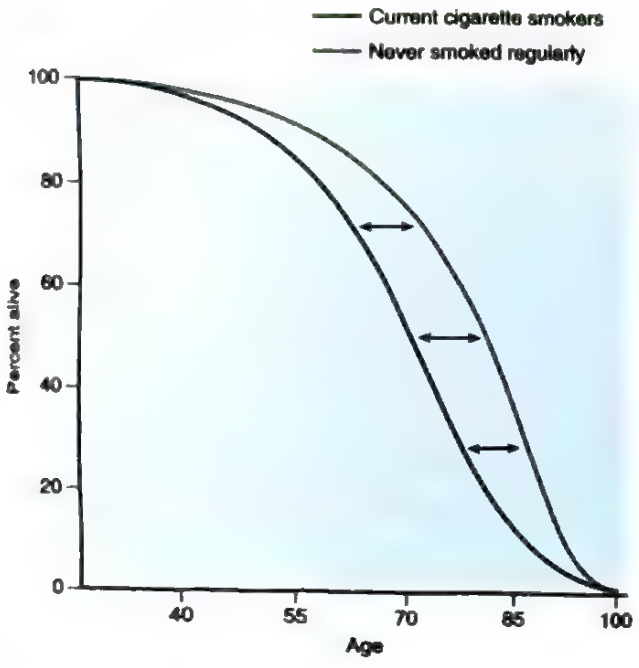
- بیس‌فنول A (BPA) در ساخت ظروف پلی‌کربناتی نگهدارندهٔ آب و غذا و در ساخت اپوکسی‌رزین‌هایی که تقریباً تمام بطری‌ها و قوطی‌های غذایی را می‌پوشاند، استفاده می‌شود؛ در نتیجه، مواجهه با BPA در انسان‌ها در همه جا موجود است. BPA از مدت‌ها پیش به عنوان یک اخلالگر بالقوه سیستم اندوکرین شناخته شده بود. هر چند تأثیر آن ضعیف است، حضور همه جانبه آن باعث نگرانی است. شواهدی به نفع افزایش خطر بیماری‌های مزمن مثل دیابت، سرطان و فشارخون بر اثر مواجهه زودرس با BPA به علت اثر شبه هورمونی آن وجود دارد. در سال ۲۰۱۰، کانادا اولین کشوری بود که BPA را به عنوان یک ماده سمی لیست کرده و در سال ۲۰۱۲ ایالات متحده تولید شیشه‌های کودکان و فنجان‌های sippy را که از BPA در فرایندهای تولیدشان استفاده می‌کردند، متوقف نمود. به علاوه، جایگزین‌های بالقوهٔ BPA مثل بیس‌فنول S و بیس‌فنول E ساختار مشابهی دارند و تحقیقات سلامتی آنها را زیر سؤال برده‌اند.
- کلرید وینیل، که در ساخت رزین‌های پلی‌وینیل استفاده می‌شود، می‌تواند آنژیوسارکوم کبد که یک تومور نادر کبدی است، ایجاد کند.
- استنشاق غبارات معدنی خاص، ذرات غیرآلی و بخارات و گازها باعث بیماری ریوی غیر نئوپلاستیک مزمن به نام پنوموکونیوز می‌گردد. این گروه به ویژه شامل بیماری‌های القا شده توسط ذرات معلق آلی و غیرآلی از قبیل بیماری‌های ریوی غیر نئوپلاستیک ناشی از گازها و بخارهای شیمیایی هستند. شایع‌ترین پنوموکونیوزها به

دنبال تماس با غبار ذغال سنگ (کارکردن در معادن زغال سنگ)، سیلیس (در ماسه‌شویی، سنگ‌بری‌ها)، آزبست(معادن و کارخانه‌ها، صنایع عایق) و بریلیوم (معادن، کارخانه‌ها) ایجاد می‌شوند. تماس با این عوامل، تقریباً همیشه در اثر مواجهه در محل کار رخ می‌دهد. اگر چه، خطر افزایش یافته سرطان در اثر مواجهه با آزبست، به اعضاء خانواده کارکنان در معرض آزبست و دیگر افراد مواجهه یافته با آزبست در خارج از محل کار به دلیل باقی‌ماندن ذرات آزبست روی لباس کارگران نیز گسترش می‌یابد. پنوموکونیوزها و پاتوژنزشان در فصل ۱۱ بحث شده است.

اثرات تنباکو

تنباکو شایع‌ترین عامل برون‌زاد سرطان‌های انسان و مسؤول ۹۰-۸۰ درصد سرطان‌های ریه می‌باشد. متهم اصلی، سیگارکشیدن است که عامل اصلی بیماری‌های قلبی عروقی، سرطان‌های مختلف و بیماری‌های مزمن تنفسی است. ولی تنباکوهای بدون دود به شکل‌های مختلف (مثل تنباکوی جویدنی) نیز برای سلامتی مضر بوده و علت مهم سرطان حفرهٔ دهان می‌باشند. استفاده از محصولات تنباکو نه تنها برای خود فرد مضر است، بلکه استنشاق غیرفعال تنباکو از محیط ("سیگارکشیدن دست دوم"[1]) منجر به سرطان ریه در غیر سیگاری‌ها می‌شود. در ایالات متحده درصد افراد سیگاری به طور متوسط از ۲۰/۹٪ در سال ۲۰۰۵ به ۱۴٪ در ۲۰۱۹ کاهش یافت، در حال حاضر ۳۴ میلیون آمریکایی سیگاری هستند. سیگارکشیدن سالانه در ایالات متحده، باعث حدود ۴۸۰,۰۰۰ مرگ می‌شود. در سطح جهان ۱/۳ میلیارد استفاده کنندهٔ تنباکو وجود دارد که بیش از ۸۰٪ این افراد در کشورهای با درآمد کم و متوسط هستند. بیش از ۸ میلیون مرگ سالانه در جهان به تنباکو نسبت داده می‌شود.

سیگارکشیدن مهم‌ترین علت قابل پیشگیری مرگ انسان‌هاست. سیگارکشیدن در مجموع طول عمر فرد را کاهش داده و این امر وابسته به دوز می‌باشد. در حالی که ۸۰٪ غیرسیگاری‌ها در سن ۷۰ سالگی زنده هستند، فقط ۵۰٪ سیگاری‌ها، تا آن سن زنده می‌مانند (شکل ۸-۷). طی ۵ سال ترک سیگار به مقدار زیادی کشندگی و خطر مرگ ناشی از بیماری‌های قلبی- عروقی را کم می‌کند. کشندگی سرطان ریه طی ۵ سال ۲۱٪ کاهش می‌یابد ولی خطر اضافه تا ۳۰ سال باقی



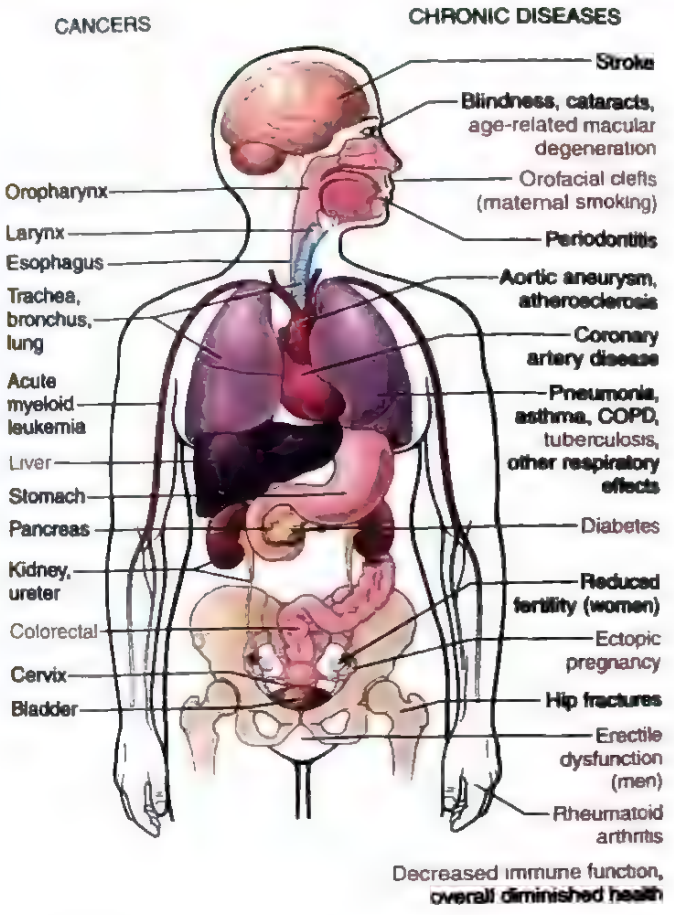
شکل ۸-۷. تأثیر سیگارکشیدن روی بر بقا. این مطالعه میزان مرگ مرتبط با سن را در افرادی که در حال حاضر سیگاری هستند و کسانی که هیچ وقت به صورت منظم سیگار نکشیده‌اند، مقایسه کرده است (مطالعه پزشکان بریتانیایی). در سن ۷۵ سالگی، تفاوت میزان بقا در سیگاری‌ها و غیرسیگاری‌ها، ۷/۵ سال بود.

می‌ماند. اثرات مضر سیگارکشیدن بر اعضای مختلف بدن در شکل ۹-۷ نشان داده شده است.

تعداد مواد شیمیایی بالقوه خطرناک در دود تنباکو بسیار زیاد است. جدول ۳-۷ تنها فهرستی جزئی را فراهم می‌کند و شامل نوع آسیب ناشی از این عوامل می‌باشد. نیکوتین، که یک آلکالوئید موجود در برگ‌های تنباکو است، اثر مستقیمی در بیماری‌های مرتبط با تنباکو نداشته ولی به شدت اعتیادآور است. نیکوتین از طریق اتصال به گیرنده‌هایی در مغز و رهاکردن کاته‌کولامین‌ها، باعث اثرات حاد سیگارکشیدن از قبیل افزایش ضربان قلب و فشارخون و افزایش قدرت انقباضی و برون‌ده قلب می‌شود.

شایع‌ترین بیماری‌های ناشی از کشیدن سیگار، ریه را درگیر می‌کند و عبارتند از: آمفیزم، برونشیت مزمن و سرطان ریه، که همگی در فصل ۱۱ بحث می‌شوند. در این جا به صورت مختصر به مکانیسم ایجاد تعدادی از بیماری‌های ناشی از تنباکو اشاره می‌کنیم:

1- Second-hand smoke



شکل ۹-۷. اثرات سیگارکشیدن بر سلامت. مواردی که با قرمز مشخص شده‌اند اخیراً به آثار مضر سیگارکشیدن اضافه شده‌اند. COPD، بیماری‌های مزمن انسدادی ریه.

جدول ۳-۷. اثرات منتخب برخی از اجزاء دود تنباکو

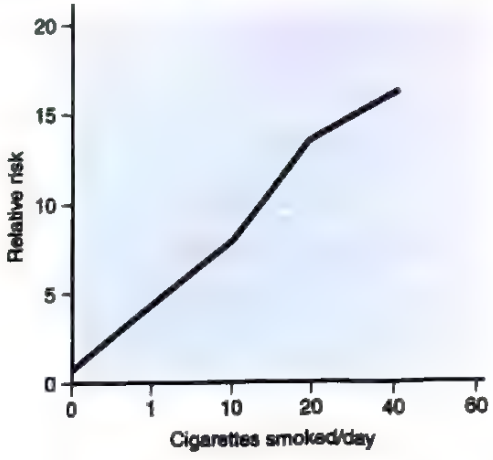
ماده	تأثیر
قیر	کارسینوژن
هیدروکربن‌های چندحلقه‌ای آروماتیک	کارسینوژن
نیکوتین	تحریک و تضعیف گانگلیونی، پیشبرد تومور
فنول	پیشبرد تومور و تحریک مخاطی
بنزوپیرین	کارسینوژن
مونواکسید کربن	اختلال در حمل و استفاده از اکسیژن
فرمالدئید	سمیت برای مژک‌ها و تحریک مخاطی
اکسیدهای نیتروژن	سمیت برای مژک‌ها و تحریک مخاطی
نیتروزامین	کارسینوژن

جدول ۴-۷. کارسینوژن‌های مختص عضو موجود در دود تنباکو

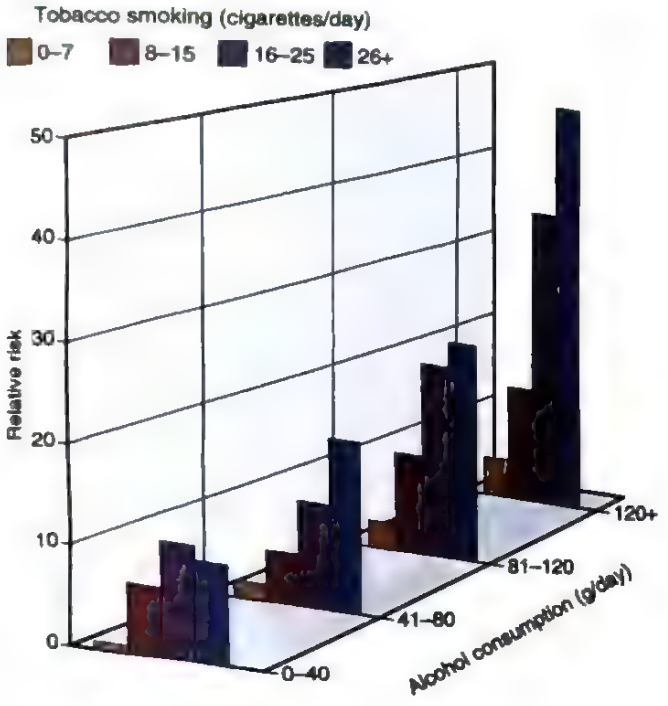
عضو	کارسینوژن(ها)
ریه، حنجره	هیدروکربن‌های چند حلقه‌ای آروماتیک ۴-(متیل نیتروامینو) -۱-(۳-پیریدیل) -۱-بوتانون (NNK) نیتروزآمین کتونی مشتق از نیکوتین (NNK) پولونیوم ۲۱۰
مری	N - نیتروز و نورونیکوتین (NNN)
لوزالمعده	NNK(?)
مثانه	۴-آمینو بی‌فنیل، ۲-نفتیل آمین
حفره دهان: سیگارکشیدن	هیدروکربن‌های چند حلقه‌ای آروماتیک، NNK، NNN
حفرهٔ دهان: تنباکوی جویدنی	NNK، NNN، پولونیوم ۲۱۰

- **اثرات تحریکی مستقیم بر روی مخاط نایی-برونشی** که باعث التهاب و افزایش تولید موکوس (برونشیت) می‌شوند. دود سیگار باعث فراخوانی لکوسیت‌ها به ریه می‌شود که افزایش تولید موضعی الاستاز و آسیب بافتی ریه ناشی از آن، منجر به آمفیزم می‌گردد.
- **کارسینوژن.** اجزاء دود سیگار، به خصوص هیدروکربن‌های چند حلقه‌ای و نیتروزآمین‌ها (جدول ۴-۷) در حیوانات کارسینوژن‌های قدرتمندی هستند و در ایجاد کارسینوم ریه در انسان دخالت دارند (فصل ۱۱ را ببینید). خطر ایجاد سرطان ریه به شدت مواجهه بستگی دارد که معمولاً به صورت "بسته سال"[1] (برای مثال ۱ بسته در روز برای مدت ۲۰ سال معادل ۲۰ بسته سال است) یا تعداد سیگارهای کشیده شده در هر روز، بیان می‌گردد (**شکل ۱۰-۷**). علاوه بر سرطان ریه، دود تنباکو با ایجاد سرطان‌های حفرهٔ دهان، مری، پانکراس و مثانه نیز مرتبط است (**جدول ۴-۷**). علاوه بر این، کشیدن سیگار، خطر اثرات سایر کارسینوژن‌ها را چند برابر می‌کند؛ مثال‌های به خوبی شناخته شده، افزایش ۱۰ برابری بروز کارسینوم ریه در کارکنان در معرض آزبست و معادن اورانیوم که سیگار می‌کشند، نسبت به کارکنانی که سیگار نمی‌کشند، هستند. ترکیب تنباکو (جویدن یا دودکردن) و مصرف الکل اثرات

1- Packyears



شکل ۱۰-۷. خطر سرطان ریه براساس تعداد سیگارهای کشیده شده، تعیین شده است.

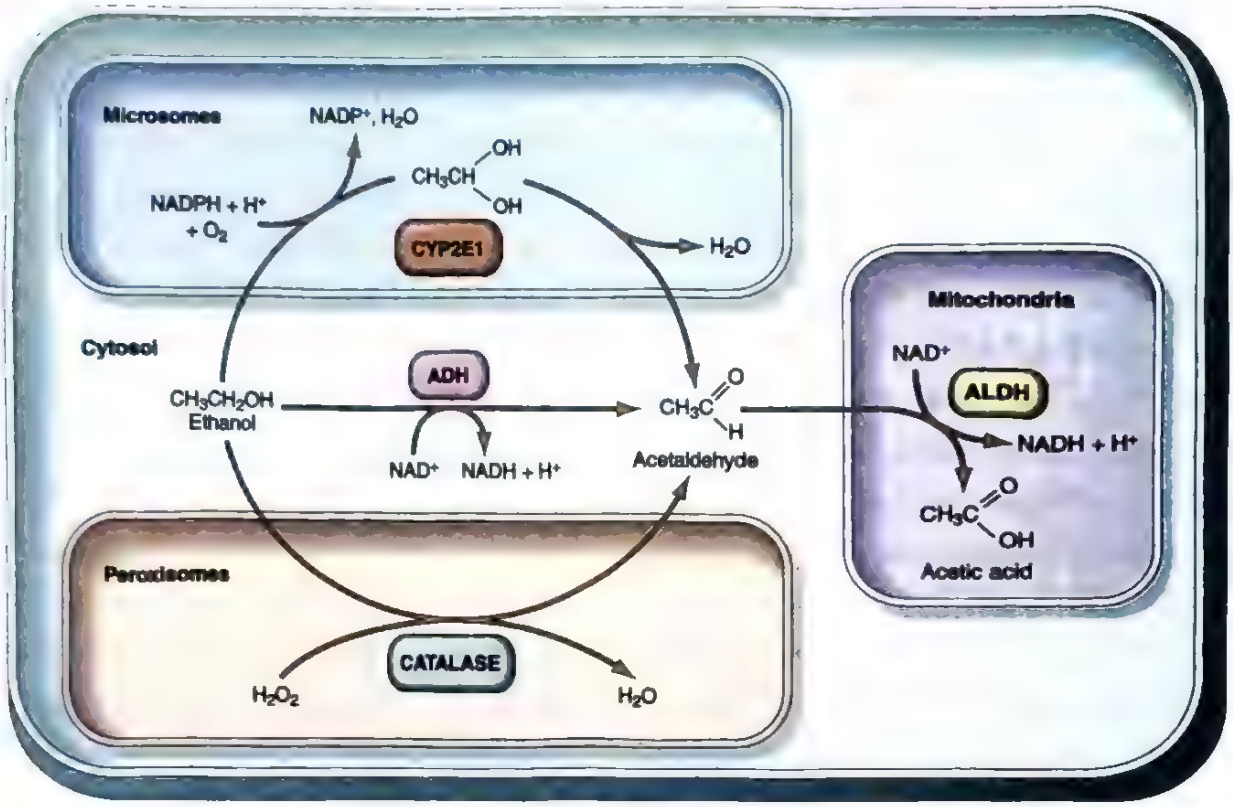


شکل ۱۱-۷. افزایش چند برابری خطر سرطان حنجره به دلیل تعامل بین سیگارکشیدن و مصرف الکل.

چندبرابری در خطر ابتلا به سرطان‌های دهان، حنجره و مری دارد. یک مثال از تعامل کارسینوژنی این دو ماده در سرطان حنجره نشان داده شده است (شکل ۱۱-۷).

- آترواسکلروز و عارضه عمده آن یعنی انفارکتوس میوکارد، به شدت با کشیدن سیگار ارتباط دارند. مکانیسم‌های علت و معلولی احتمالاً به چندین عامل بستگی دارند که شامل افزایش تجمع پلاکتی، کاهش اکسیژن در دسترس میوکارد (ناشی از بیماری ریوی به همراه هیپوکسی مرتبط با محتوای مونوکسیدکربن دود سیگار)، همراه با افزایش تقاضای اکسیژن و کاهش آستانه فیبریلاسیون بطنی است. براساس CDC، حدود ۲۰٪ تمام موارد قلبی عروقی بر اثر مصرف سیگار رخ می‌دهند. سیگارکشیدن زمانی که با هیپرتانسیون و هیپرکلسترولمی همراه باشد، تأثیری چند برابر خواهد داشت.
- در سال ۲۰۱۶ جراحان عمومی آمریکایی اعلام کردند که بیماری‌های دیگری به لیست بیماری‌های مرتبط با سیگار اضافه شده است (شکل ۹-۷) که شامل دیابت نوع II، آرتریت روماتوئید، دژنراسیون ماکولار مرتبط با سن، بارداری نابه‌جا و اختلال نعوظی می‌باشند.
- سیگارکشیدن مادر، خطر سقط‌های خودبه‌خودی و تولدهای قبل از موعد را افزایش می‌دهد و باعث تأخیر رشد داخل رحمی می‌شود (فصل ۴)؛ با این وجود، وزن زمان تولد شیرخواران متولد شده از مادرانی که قبل از بارداری سیگارکشیدن را متوقف کرده‌اند، طبیعی است.
- استنشاق غیرفعال دود نیز با اثرات مخرب، همراه است. تخمین زده می‌شود که خطر نسبی سرطان ریه در غیر سیگاری‌هایی که با دود محیطی مواجه هستند ۱/۳ برابر غیر سیگاری‌هایی است که با دود محیطی مواجه نیستند. در ایالات متحده بیش از ۷۰۰۰ مرگ در اثر سرطان ریه در بالغین را می‌توان به دود تنباکوی محیط نسبت داد و در هر سال ۳۰,۰۰۰ مرگ قلبی در ایالات متحده مربوط به مواجهه محیطی با دود سیگار است. در کودکانی که در خانه همراه با بزرگسالان سیگاری زندگی می‌کنند، میزان بروز بیماری‌های تنفسی و آسم افزایش دارد.

E.cigarettes (سیگارهای الکتریکی) آئروسل‌های نیکوتین و سایر ترکیباتی هستند که استنشاق می‌شوند. اگرچه در این ارتباط اطلاعات محدودی وجود دارد، خطر بیماری‌های قلبی ریوی و سرطان‌ها کمتر از استفاده معمول تنباکو است. هر چند مصرف E-cigarettes (vaping) می‌تواند باعث آسیب ریوی حاد به علت ترکیبات مایع Vaping شده و معمولاً به صورت تنگی نفس، سرفه و علائم گوارشی ظاهر شود. تغییرات پاتولوژیک ریه از پنومونی ارگانیزه تا آسیب منتشر آلوئولی متفاوت است (فصل ۱۱).



شکل ۱۲-۷. متابولیسم اتانول. اکسیداسیون اتانول به استالدئید از طریق سه مسیر مختلف و تولید اسید استیک. به این نکته توجه کنید که اکسیداسیون با کمک الکل دهیدروژناز (ADH) در سیتوزول انجام می‌شود؛ سیستم سیتوکروم P-450 و ایزوفرم CYP2E1 آن در ER (میکروزوم‌ها) قرار دارند و کاتالاز در پراکسی‌زوم‌ها قرار دارد. اکسیداسیون استالدئید توسط آلدئید دهیدروژناز (ALDH) در میتوکندری اتفاق می‌افتد.

اثرات الکل

علی‌رغم تمام توجهاتی که به مصرف داروهای غیرقانونی می‌شود، سوءمصرف الکل خطر گسترده‌تری می‌باشد و زندگی‌های بسیار بیشتری را از بین می‌برد. فردی که مقادیر زیاد الکل می‌نوشد لزوماً دارای معیارهای دستورالعمل تشخیصی و آماری بیماری‌های روانی *(DSM-V)* برای بیماری مرتبط با مصرف الکل (AUD) نیست. به طور مشابهی، افرادی که الکل را به میزانی که اکثر مردم متوسط تلقی می‌کنند مصرف می‌کنند، همچنان ممکن است دارای معیارهای AUD باشند که این امر بستگی به وضعیت زندگی آنها و نتایج مصرف الکل در آنها دارد.

تخمین زده می‌شود که یک نفر از هر ۸ نفر آمریکایی معیارهای AUD را دارند و مصرف بیش از حد الکل مستقیماً مسؤول ۹۵,۰۰۰ مرگ در سال در ایالات متحده می‌باشد. تقریباً ۱۰,۰۰۰ مورد از این مرگ‌ها به علت تصادفاتی که توسط رانندگان مست به وقوع می‌پیوندد و مابقی موارد نیز به دلیل خودکشی و دیگر کشی‌های مرتبط با الکل و سیروز کبدی، بیماری قلبی و سرطان می‌باشد. در ایالات متحده حدود ۷۵۰۰۰ مورد سرطان به علت مصرف الکل و ۱۹۰۰۰ مرگ ناشی از سرطان در هر سال به این علت است.

اتانول بعد از مصرف، بدون تغییر از معده و روده کوچک جذب می‌شود و سپس در تمام بافت‌ها و مایعات بدن، به نسبت مستقیم با سطوح خونی، توزیع می‌شود. کمتر از ۱۰ درصد بدون تغییر در ادرار، عرق و تنفس دفع می‌شود. میزان آن در هوای بازدمی با سطح خونی متناسب است و اساس آزمون تنفسی الکل به کار رفته توسط مراکز اجرایی قانونی را تشکیل می‌دهد. غلظت ۰/۰۸٪ در خون معادل تعریف قانون رانندگی در حالت مستی در قوانین فدرال می‌باشد، اگرچه هر ایالت ممکن است سطح پایین‌تری را تعیین کند و سطوح پایین‌تری برای رانندگان زیر ۲۱ سال در نظر گرفته شود. علائم مصرف الکل براساس فاکتورهای بسیاری مثل سن، جنس و مصرف دارو و میزان

مصرف متفاوت است. خواب‌آلودگی در ۲۰۰mg/dL، استوپور[1] در ۳۰۰mg/dL و اغما با ایست احتمالی تنفس در سطوح بالاتر رخ می‌دهد. با گذشت زمان، مصرف مداوم و زیاد الکل باعث افزایش سرعت متابولیسم آن می‌شود و می‌تواند منجر به ایجاد تحمل شود. در نتیجه وقتی فرد همان میزان قبلی الکل را مصرف می‌کند، در افرادی که مصرف الکل مداوم و زیاد دارند نسبت به آنهایی که گاهگاهی الکل مصرف می‌کنند، سطح حداکثر الکل خون پایین‌تر است.

الکل خون، توسط یکی از سه سیستم آنزیمی شامل الکل دهیدروژناز (در سیتوزول سلول‌های کبدی)، ایزوآنزیم‌های سیتوکروم P-450 (در میکروزوم‌ها) و کاتالاز (در پراکسی‌زوم) در کبد به استالدئید متابولیزه می‌شود (شکل ۱۲-۷). از میان این سه روش، سیستم آنزیمی اصلی دخیل در متابولیسم الکل، الکل دهیدروژناز است. با این وجود، در سطوح خونی بالای الکل، سیستم میکروزومی اکسیدکنندهٔ اتانول، نیز در متابولیسم آن نقش مهمی دارد. این سیستم از آنزیم‌های سیتوکروم P-450 مخصوصاً ایزوفورم CYP2E1 استفاده می‌کند. القا آنزیم‌های P-450 به وسیلهٔ الکل، افزایش حساسیت‌الکلی‌ها به مواد دیگری که توسط همان سیستم آنزیمی متابولیزه می‌شوند را توضیح می‌دهد؛ این مواد عبارتند از: داروها (استامینوفن، کوکائین)، داروهای بیهوشی، کارسینوژن‌ها و حلال‌های صنعتی. البته زمانی که غلظت بالای الکل در خون وجود دارد، با سایر سوبستراهای CYP2E1 مانند داروها رقابت کرده و کاتابولیسم آنها را به تأخیر می‌اندازد و شاید منجر به تقویت اثراتشان می‌گردد. فعالیت کاتالاز، اهمیت‌کمتری دارد، زیرا بیش از ۵٪ اتانول در کبد را متابولیزه نمی‌کند. استالدئید ناشی از متابولیسم الکل در این سیستم‌ها به نوبه خود، از طریق استالدئید دهیدروژناز به استات تبدیل می‌شود که سپس در زنجیرهٔ تنفسی میتوکندری مورد استفاده قرار می‌گیرد.

اثرات سمی متعددی از متابولیسم اتانول ناشی می‌شوند. ما فقط به مهم‌ترین آنها اشاره می‌کنیم:

- اکسیداسیون الکل توسط الکل دهیدروژناز منجر به کاهش نیکوتین آمید آدنین دی‌نوکلئوتید (NAD^+) و افزایش NADH (شکل احیاشدهٔ NAD^+) می‌گردد. NAD^+ برای اکسیداسیون اسیدهای چرب در کبد مورد نیاز است و بنابراین افزایش مصرف الکل به مرور زمان باعث تجمع چربی در کبد افراد الکلی می‌باشد. هم چنین، افزایش نسبت $NADH / NAD^+$ در افراد الکلی باعث اسیدوز لاکتیک می‌گردد.
- سمیت استالدئید ممکن است عامل تعدادی از اثرات حاد الکل باشد. متابولیسم استالدئید در افراد مختلف به علت اختلاف ژنتیکی با هم متفاوت است. یک پلی‌مورفیسم که از چین منشأ می‌گیرد باعث تجمع استالدئید در افرادی از نژاد آسیای شرقی می‌شود (مثل چین، کره، ژاپن). بعد از دریافت الکل افراد دارای این آلل، گرگرفتگی، تاکی‌کاردی و افزایش تعداد تنفس را تجربه می‌کنند.
- تولید *ROS*. متابولیسم اتانول در کبد توسط CYP2E1 منجر به تولید گونه‌های واکنشی اکسیژن و در نتیجه پراکسیداسیون چربی‌های غشای سلولی می‌گردد. با این حال، مکانیسم دقیق مسؤول آسیب سلولی ناشی از الکل، به خوبی مشخص نشده است.
- آزادسازی اندوتوکسین. الکل ممکن است باعث آزادشدن اندوتوکسین (لیپوپلی‌ساکارید)، یک محصول باکتری‌های گرم منفی فلور روده شود. اندوتوکسین، آزادشدن فاکتور نکروز توموری (TNF) و سایر سیتوکاین‌ها را از ماکروفاژها و سلول‌های کوپفر کبدی تحریک می‌کند که اینها می‌توانند منجر به آسیب سلولی شوند.

الکلیسم حاد عمدتاً بر سیستم عصبی مرکزی تأثیر می‌گذارد، امّا ممکن است تغییراتی در معده و کبد نیز ایجاد کند که قابل برگشت هستند. حتی با مصرف متوسط الکل نیز قطره‌های چربی زیادی در سیتوپلاسم هپاتوسیت‌ها تجمع می‌یابد (تغییر چربی یا استئاتوز کبدی). تخریب معده‌ای به شکل گاستریت حاد و زخم معده می‌باشد. در سیستم عصبی مرکزی، الکل اثرات تضعیف‌کننده دارد که در ابتدا بر ساختمان‌های ساب‌کورتیکال تأثیر می‌کند که فعالیت قشر مغز را تنظیم می‌کنند و به دنبال آن باعث تحریک و اختلال در رفتارهای قشری، حرکتی و عقلانی می‌شود. در سطوح خونی به طور پیشرونده‌ای بالاتر، نورون‌های قشری و سپس مراکز بصل‌النخاعی تحتانی که شامل ناحیهٔ تنظیم تنفس است تضعیف می‌شوند. ممکن است به دنبال آن ایست تنفسی رخ بدهد.

مصرف مداوم و زیاد الکل باعث افزایش بیماری‌ها و کوتاه‌شدن عمر انسان می‌گردد که عمدتاً به دلیل اثر مخرب الکل بر کبد، دستگاه گوارش، CNS و سیستم قلبی عروقی و پانکراس می‌باشد.

1- Stupor

- **کبد** جایگاه اصلی آسیب مزمن می‌باشد. علاوه بر تغییرات چربی ذکر شده در بالا، الکلیسم مزمن منجر به استئاتوهپاتیت و سیروز می‌شود (که در فصل ۱۴ مورد بحث قرار می‌گیرد). سیروز با افزایش فشارخون پورت و افزایش خطر ایجاد کارسینوم هپاتوسلولار همراه است.
- در **دستگاه گوارش**، الکلیسم مزمن می‌تواند باعث خونریزی شدید از گاستریت، زخم معده یا واریس‌های مری (همراه با سیروز) شود که ممکن است کشنده باشد.
- **اثرات عصبی**. کمبود تیامین در بیماران دچار الکلیسم مزمن شایع است. ضایعات اصلی ناشی از این کمبود، نوروپاتی‌های محیطی و سندرم ورنیکه - کورساکوف[1] هستند (فصل ۲۱). آتروفی مغزی، دژنراسیون مخچه‌ای و نوروپاتی اپتیک نیز می‌تواند رخ بدهد.
- **اثرات قلبی عروقی**. الکل اثرات مضری بر سیستم قلبی - عروقی دارد. آسیب به میوکارد ممکن است باعث کاردیومیوپاتی احتقانی اتساعی[2] (کاردیومیوپاتی الکلی) شود، که در فصل ۹ بحث شده است. الکلیسم مزمن با افزایش خطر بیماری عروق کرونر و هیپرتانسیون نیز همراهی دارد.
- **پانکراتیت**. مصرف بیش از حد الکل، خطر پانکراتیت حاد و مزمن را افزایش می‌دهد (فصل ۱۵).
- **اثرات روی جنین**. هیچ سطح ایمنی برای مصرف الکل در بارداری وجود ندارد و در نتیجه عدم مصرف الکل در بارداری خصوصاً در سه ماهه اول توصیه می‌گردد. استفاده از الکل در طی بارداری می‌تواند باعث سندرم الکل جنینی شود که با میکروسفالی، اختلال در رشد جنین و بدشکلی صورت در نوزاد همراه است (فصل ۴). ممکن است اختلال عملکرد مغز تا دوران کودکی و بعد از آن ظاهر نشود.
- **کارسینوژنز**. الکلیسم مزمن با افزایش بروز سرطان خصوصاً در معتادان الکلی همراه است. سرطان‌های دستگاه تنفسی فوقانی و دستگاه گوارش فوقانی (حفره دهان، حلق، مری و حنجره) و کبد (ثانویه به سیروز) بیش از همه با مصرف زیاد الکل ارتباط دارند. مصرف کم تا متوسط الکل خطر سرطان پستان را افزایش می‌دهد. مکانیسم کارسینوژنز ناشناخته است ولی الکل و سیگار در ایجاد سرطان‌های مختلف اثر همکاری دارند.
- **سوءتغذیه**. اتانول منبع عمده کالری است ولی اغلب به جای غذا مصرف می‌شود. در نتیجه، الکلیسم مزمن با سوءتغذیه و کمبودهایی به خصوص کمبود ویتامین‌های B همراه می‌باشد.

آسیب ناشی از عوامل درمانی و داروهای مورد سوءمصرف

آسیب ناشی از عوامل درمانی: واکنش ناخواسته دارویی

واکنش‌های ناخواسته دارویی[3] (ADRs) به اثرات نامطلوب داروهایی گفته می‌شود که در شرایط درمانی رایج تجویز می‌شوند. این واکنش‌ها بی‌نهایت در حرفه پزشکی شایع هستند و عقیده بر این است که ۷ درصد از بیماران بستری در بیمارستان را مبتلا می‌نمایند و غالباً شدید بوده و منجر به ۱۰۰,۰۰۰ مرگ در سال می‌شوند. **جدول ۵-۷** یافته‌های پاتولوژیک شایع در ADRs و داروهایی که بیشتر از همه در این موارد دخیلند را فهرست کرده است. همان طور که در جدول، قابل مشاهده است بسیاری از داروهای دخیل در ADRs، مانند داروهای ضد نئوپلاسم، در دوزی که جهت رسیدن به حداکثر اثر درمانی دارو لازم است منجر به ADRs می‌شوند. استروژن‌ها و داروهای ضدبارداری خوراکی[4] (OCs) را به علت استفاده گسترده از آنها با جزئیات بیشتری در قسمت بعد شرح می‌دهیم. علاوه بر این، استامینوفن و آسپیرین که از جمله داروهای بدون نسخه می‌باشند، از علل مهم مصرف دوز بیش از حد دارو به صورت تصادفی یا عمدی هستند و نیاز به بحث ویژه‌ای دارند.

هورمون درمانی در یائسگی

شایع‌ترین شکل MHT[5] شامل تجویز یک استروژن همراه با یک پروژسترون می‌باشد. در زنانی که هیسترکتومی شده‌اند، خطر سرطانزایی پروژسترون روی رحم حذف شده است و بنابراین آنها می‌توانند تنها با استروژن درمان شوند. MHT در ابتدا برای مقابله با «گرگرفتگی‌ها» و سایر علائم یائسگی به کار می‌رفت، اما مطالعات بالینی اولیه مطرح نمود که استفاده از MHT در زنان بعد از یائسگی می‌تواند از پیشرفت استئوپروز پیشگیری کند یا آن را آهسته نماید (فصل ۱۹) و احتمال انفارکتوس قلبی را کاهش دهد. به هر حال، مطالعات کارآزمایی

1- Wernicke-Kersakoff syndrome
2- Dilated congestive cardiomyopathy
3- Adverse drug reactions
4- Oral contraceptives
5- Menoposal hormone therapy

جدول ۵-۷. برخی واکنش‌های ناخواسته دارویی شایع و عامل آنها

واکنش	آسیب‌رسان اصلی
دیس‌کرازی‌های خونی*	
گرانولوسیتوپنی، کم‌خونی آپلاستیک، پان‌سیتوپنی	عوامل ضد نئوپلاسم، سرکوب‌کننده ایمنی و کلرامفنیکل
کم‌خونی همولیتیک، ترومبوسیتوپنی	پنی‌سیلین، متیل دوپا، کینیدین
جلدی	
کهیر، ماکول‌ها، پاپول‌ها، وزیکول‌ها، پتشی، درماتیت پوسته‌ریزی دهنده، بثورات ثابت دارویی، پیگمانتاسیون غیرطبیعی	عوامل ضد نئوپلاسم، سولفونامیدها، هیدانتوئین‌ها، بعضی از آنتی‌بیوتیک‌ها و بسیاری داروهای دیگر
قلبی	
آریتمی‌ها	تئوفیلین، هیدانتوئین‌ها
کاردیومیوپاتی	دوکسوروبیسین، دانوروبیسین
کلیوی	
گلومرولونفریت	پنی‌سیلامین
نکروز حاد توبولی	آنتی‌بیوتیک‌های آمینوگلیکوزیدی، سیکلوسپورین، آمفوتریسین B
بیماری توبولواینترستیشیال یا نکروز پاپیلری	فناستین، سالیسیلات‌ها
ریوی	
آسم	سالیسیلات‌ها
پنومونیت حاد	نیتروفورانتوئین
فیبروز بینابینی	بوسولفان، نیتروفورانتوئین، بلئومایسین
کبدی	
تغییر چربی	تتراسیکلین
آسیب منتشر هپاتوسلولر	هالوتان، ایزونیازید، استامینوفن
کلستاز	کلرپرومازین، استروژن‌ها، داروهای ضدبارداری
سیستمیک	
آنافیلاکسی	پنی‌سیلین
سندرم لوپوس اریتماتوی سیستمیک (لوپوس دارویی)	هیدرالازین، پروکائین آمید
سیستم عصبی مرکزی	
وزوز گوش و سرگیجه	سالیسیلات‌ها
واکنش‌های دیستونیک حاد و سندرم پارکینسون	آنتی‌سایکوتیک‌های فنوتیازینی
تضعیف تنفسی	آرام‌بخش‌ها

* تقریباً در نیمی از تمام مرگ‌های مربوط به دارو وجود دارد

بالینی تصادفی بعدی تأثیرات قلبی عروقی متعدد و مضر MHT را نشان داد که عبارتند از افزایش خطر سکته، نارسایی احتقانی قلب و ترومبوآمبولی وریدی. مکانیسم‌های متعددی برای این آثار مضر MHT پیشنهاد شده‌اند که عبارتند از: افزایش سطح تری‌گلیسریدهای سرم، کاهش سطح فاکتورهای ضد ترومبوز (مثل فیبرینوژن، فاکتور VII، آنتی‌ترومبین)، افزایش تولید نشانگرهای پیش‌التهابی و افزایش مقاومت به پروتئین C فعال که به دلیل اختلال در تنظیم فاکتورهای V و VIII باعث

وضعیت پیش‌انعقادی می‌گردد (فصل ۳). افزایش خطر سرطان نیز ذکر شده است. در نتیجه، علیرغم مطالعات اخیر که از رویکرد شخصی شدهٔ استفاده از MHT حمایت می‌کنند، استفاده از MHT به شدت در ایالات متحده کاهش یافته است. این مطالعات جدیدتر نشان داده‌اند که اثرات MHT بستگی به فاکتورهای متعددی دارد:

- **نوع رژیم:** ترکیب استروژن- پروژسترون خطر سرطان پستان را افزایش می‌دهد و برعکس، مصرف استروژن به تنهایی در زنانی که تحت هیسترکتومی قرار گرفته‌اند خطر سرطان پستان را به طور بینابینی کاهش می‌هد. افزایش خطر سرطان تخمدان مشاهده نشده است.
- **سن:** MHT اثر محافظتی در ایجاد آترواسکلروز و بیماری‌های کرونری خصوصاً در زنان زیر ۶۰ سال دارد ولی در زنانی که درمان را در سنین بالاتر شروع کرده‌اند اثر حفاظتی ندارد.
- **طول درمان:** اگر MHT به مدت کمتر از ۵-۴ سال و به صورت ترکیب استروژن - پروژسترون استفاده شود، شانس سرطان پستان افزایش نمی‌یابد ولی مصرف طولانی‌تر آن خطر سرطان پستان را افزایش می‌دهد.
- **نحوهٔ تجویز:** استروژن ترنس‌درمال (داخل جلدی) در مقایسه با تجویز خوراکی، خطر کمتری برای ترومبوآمبولی وریدی و سکته ایجاد می‌کند.
- **خطر پایهٔ بیماری‌های قلبی عروقی، ترومبوآمبولی (مثل آلل فاکتور V لیدن) و سرطان پستان:** براساس تعیین میزان خطر، در افرادی که شانس بالای این بیماری‌ها را دارند درمان‌های غیرهورمونی در نظر گرفته می‌شود.

ارزیابی خطرات و فواید در هنگام توصیه به مصرف MHT در زنان، پیچیده و مشکل است. توصیه‌های فعلی این است که این عوامل در درمان علائم یائسگی در اوایل یائسگی نقش دارند ولی نباید به صورت درازمدت برای پیشگیری بیماری استفاده شوند.

ضد بارداری‌های هورمونی ترکیبی (OCs)

داروهای ضد بارداری هورمونی ترکیبی (استروژن، پروژسترون) از داروهای ترکیبی حاوی دوز بالای استروژن (۱۰۰μg) تا دوز پایین‌تر (کمتر از ۳۵μg اتینیل استرادیول در داروهای خوراکی تک‌فازی) تکامل یافته است و از داروهای ضد بارداری خوراکی (OC) تا حلقه‌های ترنس‌واژینال و برچسب‌های پوستی گسترش یافته است. مطالعات اپیدمیولوژیک باید با توجه به تغییرات دوز تفسیر شود. با این حال شواهد محکمی در حمایت از نتایج زیر وجود دارد:

- **کارسینوم پستان:** در زنانی که OC مصرف می‌کنند افزایش خطر اندکی (۱/۲ برابر) وجود دارد.
- **سرطان اندومتر و سرطان‌های تخمدان:** OCها در برابر این تومورها، اثرات محافظتی دارند.
- **سرطان سرویکس:** OCها ممکن است خطر سرطان سرویکس را در زنان آلوده به ویروس پاپیلومای انسانی افزایش دهند.
- **ترومبوآمبولی:** همهٔ انواع درمان‌های هورمونی ترکیبی به وضوح با خطر افزایش یافته ترومبوآمبولی ناشی از افزایش ساخت کبدی فاکتورهای انعقادی همراه هستند. بنابراین در خانم‌های دارای ترومبوفیلی که داروی ضد انعقاد مصرف نمی‌کنند (مثل فاکتور V لیدن) منع مصرف دارند.
- **بیماری قلبی عروقی:** در مورد خطر آترواسکلروز و انفارکتوس میوکارد در مصرف‌کنندگان OCs اختلاف نظر زیادی وجود دارد. به نظر می‌رسد که OCs خطر بیماری شریان کرونر را در زنان کمتر از ۳۰ سال یا در زنان با سن بالاتر غیر سیگاری افزایش نمی‌دهد، ولی این خطر در زنان بیش از ۳۵ سال سیگاری، حدوداً دو برابر می‌باشد.
- **آدنوم کبدی:** ارتباط مشخصی بین مصرف OCs و این تومور کبدی خوش‌خیم و نادر به خصوص در زنان مسن‌تر که برای مدت طولانی OCs مصرف کرده‌اند، وجود دارد (فصل ۱۴).

خطرات این داروها باید با توجه به در دسترس بودن وسیع آنها و ایمنی نسبی آنها سنجیده شود. این یک مسأله در حال تغییر است و بنابراین درمان بایستی براساس آخرین اطلاعات موجود انجام شود.

استامینوفن

استامینوفن که یک عامل ضد درد و تب‌بر بدون نسخه با مصرف گسترده است، در دوزهای درمانی، به مقدار زیادی در کبد با گلوکورونید یا سولفات کونژوگه می‌شود. حدود ۵٪ یا کمتر استامینوفن از طریق سیستم P-450 کبدی به NAPQI (N - استیل P - بنزوکینونیمین) که ترکیبی بالقوه سمی است

متابولیزه می‌شود. ولی در دوزهای خیلی بالا، NAPQI تجمع یافته و منجر به نکروز کبدی مرکز لوبولی می‌گردد. مکانیسم‌های آسیب کبدی با واسطه NAPQI عبارتند از: ۱) اتصال کووالان به پروتئین‌های کبدی و ۲) تخلیه GSH احیاءشده. تخلیه GSH منجر به حساسیت بیشتر هپاتوسیت‌ها به مرگ سلولی ناشی از گونه‌های واکنشی اکسیژن می‌گردد. فاکتورهای مختلفی سمیت استامینوفن را تحت تأثیر قرار می‌دهد شامل سطح پایهٔ گلوتاتیون در فرد (کاهش یافته در بیماری‌های مزمن، تغذیهٔ ضعیف، تماس با زنوبیوتیک‌ها) و فعالیت سیتوکروم P450. در بالغین مسمومیت احتمالاً با یک دوز ۲۵۰mg/kg یا بیش از ۱۲ گرم در یک دورهٔ ۲۴ ساعته اتفاق می‌افتد. مسمومیت شدید کبدی تقریباً در همهٔ بزرگسالان که بیش از دوز ۳۵۰mg/kg دریافت می‌کنند اتفاق می‌افتد. از آنجایی که حداکثر دوز درمانی (۴mg/kg در بزرگسالان) به طور قابل توجهی کمتر از دوز سمی است دارو در کل بی‌خطر است. با این وجود، مصرف بیش از حد تصادفی در کودکان و در تلاش به خودکشی با استامینوفن ناشایع نیست. علاوه بر آن، چون اکثر داروهای بدون نسخه حاوی استامینوفن هستند، بیماران معمولاً از میزان مصرف آن آگاه نیستند.

در ایالات متحده، مسمومیت با استامینوفن، حدود ۵۰٪ موارد نارسایی حاد کبد را ایجاد می‌نماید و دومین عامل شایع نارسایی کبد نیازمند پیوند کبد می‌باشد. مسمومیت با آن با تهوع، استفراغ، اسهال و گاهی شوک که در طی چند روز با بروز یرقان همراه است، شروع می‌شود. مصرف دوزهای بیش از حد استامینوفن را در مراحل اولیه می‌توان با تجویز N - استیل سیستئین که گلوتاتیون را بازسازی می‌کند، درمان کرد. در موارد شدید مصرف دوز بیش از حد، نارسایی کبد ایجاد می‌شود که با نکروز مرکز لبولی همراه است که می‌تواند به تمام لوبول‌ها گسترش پیدا کند؛ این بیماران اغلب برای بقا نیازمند پیوند کبد می‌شوند. بستگی به میزان استامینوفن مورد مصرف، ۱۰ تا ۱۵ درصد بیماران شواهد آسیب همزمان کلیه را نشان می‌دهند.

آسپیرین (اسید استیل سالیسیلیک)

دوز بیش از حد آسپیرین می‌تواند در اثر مصرف تصادفی مقادیر زیاد توسط کودکان سنین پایین رخ بدهد و در بزرگسالان، مصرف بیش از حد، عمدتاً با قصد خودکشی است. عوارض ناخواسته، عمدتاً متابولیکی و همراه با تغییرات کم ریخت‌شناسی است. ابتدا آلکالوز تنفسی به دنبال تحریک مرکز تنفس در بصل‌النخاع ایجاد می‌شود و در پی آن اسیدوز متابولیک رخ می‌دهد که به دنبال تجمع پیروات و لاکتات به علت غیرفعال شدن فسفریلایون اکسیداتیو و مهار چرخهٔ کربس ایجاد می‌شود. خوردن مقادیر کم در حد ۳ گرم توسط کودکان یا ۱۰ تا ۳۰ گرم توسط بزرگسالان می‌تواند کشنده باشد، امّا زنده‌ماندن پس از دوزهای ۵ برابر بیشتر هم گزارش شده است.

سمیت مزمن آسپیرین (سالیسیلیسم[1]) در افرادی که ۱۰۰mg/kg یا بیشتر را به صورت روزانه برای درمان درد مزمن یا التهاب مزمن مصرف می‌کنند، رخ می‌دهد. سالیسیلیسم مزمن با سردرد، سرگیجه، و احساس صدای زنگ در گوش (وزوز گوش[2])، اشکال در شنیدن، آشفتگی ذهنی، خواب‌آلودگی، تهوع، استفراغ و اسهال تظاهر می‌کند. تغییرات سیستم عصبی می‌تواند به سمت تشنج و اغما پیشرفت کند. پیامدهای ریخت‌شناسی سالیسیلیسم مزمن متفاوت است. اغلب، گاستریت حاد اروزیو وجود دارد (فصل ۱۳) که می‌تواند باعث خون‌ریزی گوارشی آشکار یا پنهان شود و زخم معده ایجاد کند. تمایل به خونریزی می‌تواند همزمان با سمیت مزمن بروز کند، زیرا آسپیرین باعث مهار غیرقابل بازگشت سیکلواکسیژناز پلاکتی می‌شود و توانایی ساخت ترومبوکسان A_2 را که یک ماده فعال‌کنندهٔ تجمع پلاکتی است متوقف می‌کند (این اثر پایهٔ تجویز آسپیرین با دوز کم برای کاهش خطر وقایع حاد کرونری است) (فصل ۳). خونریزی‌ها به شکل پتشی می‌تواند در پوست و احشاء داخلی ظاهر شود و خونریزی از زخم‌های معده‌ای ممکن است تشدید شود.

مخلوط‌های ضد درد حاوی نسبت‌های متفاوت آسپیرین و فناستین یا متابولیت فعال آن، یعنی استامینوفن، در صورتی که در طی چندین سال استفاده شوند، می‌توانند باعث نفریت بینابینی توبولی و نکروز پاپیلری کلیوی شوند که از نظر بالینی به آن نفروپاتی آنالژزیک می‌گویند (فصل ۱۲).

آسیب ناشی از عوامل غیردرمانی (سوءمصرف دارو)

بیماری‌های مرتبط با سوءمصرف مواد و مصرف دوزهای بیش از حد داروها، مشکلات جدی سلامت اجتماعی می‌باشند. جدول ۶-۷ داروهایی که به صورت شایع مورد سوءمصرف قرار می‌گیرند را فهرست کرده است. ما در اینجا محرک‌های روانی، مخدرها و ماری‌جوانا را همراه با چند داروی دیگر به صورت مختصر، شرح می‌دهیم.

1- Salicylism
2- Tinnitus

جدول ۶-۷. داروهای مورد سوءمصرف شایع

گروه	هدف مولکولی	مثال‌ها
مخدرهای اپیوئیدی	گیرندهٔ اپیوئیدی مو[1] (آگونیست)	هروئین، فنتانیل اکسی‌کودون متادون (Dolophine)
آرامبخش و خواب‌آور	گیرنده GABA (آگونیست)	باربیتورات‌ها اتانول بنزودیازپین‌ها
محرک‌های روانی- حرکتی	انتقال دهنده‌های آمین‌های بیوژنیک (آنتاگونیست)	کوکائین آمفتامین ۳ و ۴ - متیلن دی اکسی‌متامفتامین (MDMA) (یعنی ecstasy)
داروهای شبه فن‌سیکلیدین	کانال گیرندهٔ NMDA گلوتامات (آنتاگونیست)	فن‌سیکلیدین (PCP) (یعنی "گرد فرشته") کتامین
کانابینوئیدها	گیرنده‌های CBI کانابینوئید (آگونیست)	ماری‌جوانا حشیش
نیکوتین	گیرندهٔ نیکوتینی استیل کولین (آگونیست)	محصولات تنباکو
توهم‌زاها	گیرنده‌های 5HT2 سروتونین (آگونیست)	لیسرژیک اسید دی‌اتیل آمید (LSD) مسکالین پسیلوسیبین

CBI: گیرنده کانابینوئیدی نوع ۱، GABA: گاماآمینوبوتیریک اسید، 5HT2: ۵ هیدروکسی تریپتامین، NMDA: N متیل D آسپارتات، PCP: ۱- فنیل‌سیکلوهگزیل پیپریدین

محرک‌های روانی

در ایالات متحده کوکائین شایع‌ترین مادهٔ عامل مراجعه به اورژانس بیمارستان در داروهای غیرنسخه شونده است و مرگ ناشی از کوکائین و سایر داروهای محرک روان رو به افزایش است که احتمالاً به دلیل افزایش همزمان مصرف مخدرهای آلوده با فنتانیل می‌باشد. کوکائین از برگ گیاه کوکا استخراج می‌شود و اغلب به صورت پودرهای محلول در آب تهیه می‌شود، امّا در زمان فروش در خیابان‌ها به طور فراوانی با پودر تالک، لاکتوز یا مواد دیگر شبیه به آن رقیق می‌شود. کریستالی‌شدن آلکالوئید خالص از هیدروکلرید کوکائین باعث تولید قطعات کراک می‌شود (از آن جایی که در زمان حرارت‌دادن صدای ترکیدن می‌دهد، به این نام نامیده می‌شود).

کوکائین باعث احساس تحریک و سرخوشی[2] شدید و افزایش هوشیاری ذهنی می‌شود که همین امر آن را به یکی از اعتیادآورترین داروها تبدیل می‌کند. حیوانات آزمایشگاهی که به آنها کوکائین داده شده، بیش از هزار بار اهرم مربوطه را فشار می‌دهند و برای کسب دارو از خوردن آب و غذا امتناع می‌کنند. در افراد مصرف‌کننده کوکائین، اگر چه به نظر می‌رسد وابستگی فیزیکی رخ نمی‌دهد، ولی علایم وابستگی روانی شدید است. میل شدید برای تجربه دوباره احساس شعف همراه با دارو به خصوص در چند ماه اول بعد از ترک شدید است، امّا می‌تواند سال‌ها بعد دوباره رخ بدهد. ترک محرک با علائمی مثل افسردگی، عدم لذت بردن، اضطراب و تمایل به خودکشی تظاهر می‌یابد. در طرف دیگر طیف مسمومیت با محرک شامل علائم اضطراب، بی‌خوابی، رفتارهای تکرارشونده (مثل خراشیدن پوست)، بی‌قراری و علائم سایکوتیک است. خطر مسمومیت با محرک با افزایش دوز، کمبود خواب و حساسیت به دوره‌های

1- Mu opioid receptor 2- Euphoria

قبلی مسمومیت، افزایش می‌یابد. مسمومیت با کوکایین منجر به افزایش خطر تشنج، آریتمی‌های قلبی، ایسکمی قلبی و ایست تنفسی می‌گردد. در ادامه تظاهرات مهم مسمومیت با کوکائین آمده است:

- **اثرات قلبی - عروقی.** جدی‌ترین اثرات فیزیکی کوکائین، به عملکرد حاد آن بر سیستم قلبی عروقی مربوط می‌شود. کوکائین یک عامل مقلد سمپاتیک است (**شکل ۱۳-۷**)، هم در سیستم عصبی مرکزی، جایی که باعث مسدود کردن برداشت مجدد دوپامین می‌شود و هم در پایانه‌های عصبی آدرنرژیک، جایی که باعث مهار برداشت مجدد هر دوی اپی‌نفرین و نوراپی‌نفرین شده و باعث تحریک رهاشدن نوراپی‌نفرین پیش‌سیناپسی می‌شود. اثر خالص آن، به صورت تجمع این نوروترانسمیترها در سیناپس است که باعث تحریک بیشتر می‌شود که به صورت تاکی‌کاردی، هیپرتانسیون و انقباض عروق محیطی تظاهر می‌کند. کوکائین باعث ایسکمی میوکارد نیز می‌شود که اساس آن چند عاملی است. کوکائین باعث تنگی عروق کرونر می‌شود و تشکیل لخته را از طریق تسهیل تجمع پلاکتی، پیش می‌برد. اسپاسم عروق کرونر ناشی از کوکائین، توسط مصرف سیگار تقویت می‌شود. بنابراین، کوکائین با افزایش تقاضای اکسیژن میوکارد توسط اثرات مقلد سمپاتیک‌اش و به طور همزمان با کاهش جریان خون کرونری اغلب باعث ایسکمی میوکارد می‌شود که ممکن است به انفارکتوس میوکارد منجر گردد. کوکائین همچنین می‌تواند از طریق افزایش فعالیت سمپاتیک و نیز اختلال در انتقال طبیعی یون‌ها (Na^+, Ca^{2+}, K^+) در میوکارد، باعث آریتمی‌های کشنده شود. سکته‌های ایسکمیک و خون‌ریزی دهنده معمولاً با مصرف کوکائین همراهی دارند.
- **اثرات *CNS*.** هایپرترمی دیده می‌شود و می‌تواند ناشی از اختلال در مسیرهای دوپامینی باشد که دمای بدن را تنظیم می‌کنند. در مصرف مزمن کوکائین، یافته‌های تصویربرداری آتروفی مادهٔ خاکستری در لوب فرونتال و تمپورال را اثبات کرده است.
- **اثرات روی جنین.** کوکائین در زن باردار، باعث کاهش جریان خون در جفت و در نتیجه هیپوکسی جنین و افزایش خطر سقط خود به خودی و احتمال اختلال در تکامل عصبی جنین می‌گردد.
- **مصرف مزمن کوکائین.** مسمومیت مزمن ممکن است باعث ۱) سوراخ‌شدن سپتوم بینی در افرادی که کوکائین را از بینی استنشاق می‌کنند، ۲) خس‌خس سینه، تنگی نفس و خلط خونی در مصرف‌کنندگانی که دود را استنشاق می‌کنند، ۳) ایجاد کاردیومیوپاتی اتساعی شود (فصل ۹).

سایر محرک‌های روان عبارتند از: مت‌آمفتامین، آمفتامین، اکستازی (۳ و ۴ متیلن دی‌اکسی مت‌آمفتامین [MDMA])، کتامین (و داروهای بیهوشی مرتبط با آن) و همچنین نمک حمام یک کاتینیون صناعی که از نظر شیمیایی با Khat مرتبط است. Khat محرکی است که در شرق آفریقا استفاده می‌شود. مصرف مزمن اکستازی ممکن است باعث تخلیهٔ سروتونین CNS شود که احتمالاً باعث اختلالات خواب، افسردگی و اضطراب می‌گردد. کتامین اخیراً توسط FDA برای افسردگی مقاوم به درمان تأیید شده است.

اپیوئیدها (مخدرها)

مخدرها شامل مخدرهای سنتی (هروئین، مورفین، کدئین) هستند که از گیاه خشخاش به دست می‌آیند و یا مخدرهای صنعتی مثل فنتانیل، اکسی‌کدون، هیدروکدون، متادون و بوپرنورفین. بعضی از اپیوئیدها نقش درمانی دارند و در کنترل درد استفاده می‌شوند ولی هروئین فاقد اثر درمانی تأیید شده است. اپیوئیدها به گیرنده در سیستم عصبی مرکزی و محیطی متصل می‌شوند و تحریک پروتئین‌های G متصل شده با گیرنده، باعث شروع مسیرهای هدایت سیگنال می‌شود که پیام‌رسان‌های ثانویه مثل cAMP را درگیر می‌کنند. اثرات مرکزی آنها شامل سرکوب تنفسی، بی‌دردی، تنگی مردمک‌ها (میوز) و شادی‌بخشی است و اثرات محیطی شامل سرکوب سرفه و یبوست است. اپیوئیدها شدیداً اعتیادآورند و سوءمصرف آنها باعث تلفات بسیار در ایالات متحده خصوصاً در چندین دهه اخیر شده است. مرگ مرتبط با اپیوئیدها ابتدا در سال‌های ۱۹۹۰ با افزایش تجویز آنها افزایش یافت. یک افزایش ثانویه در مرگ و میر در سال ۲۰۱۰ مرتبط با افزایش سریع در مصرف بیش از حد هروئین رخ داد. اخیراً یک افزایش سوم در مرگ و میر که بزرگترین افزایش نیز هست از سال ۲۰۱۳ و به دنبال در دسترس قرارگرفتن اپیوئیدهای صناعی که مواد بسیار قوی هستند مثل فنتانیل و کارفنتانیل آغاز شده است. در کل استفادهٔ بدون تجویز اپیوئیدها و بیماری‌های مرتبط با مصرف اپیوئید از سال ۲۰۰۲ تا

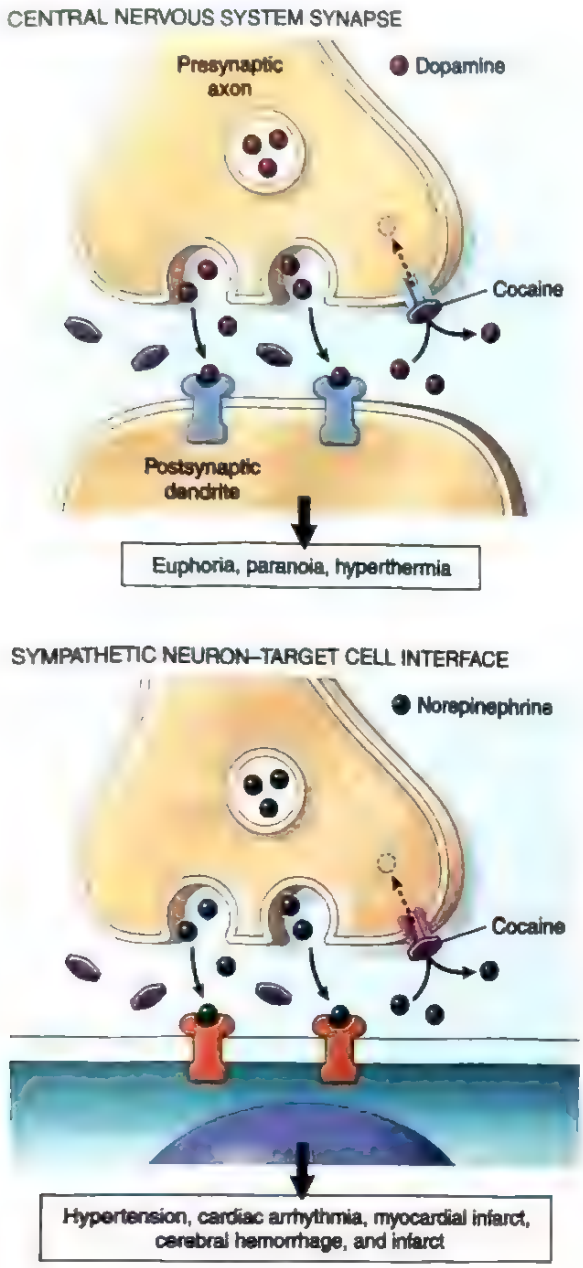
۲۰۱۸ تقریباً دو برابر شده است و از سال ۱۹۹۹ حدود ۵۰۰,۰۰۰ مرگ بر اثر استعمال اپیوئید رخ داده است و این میزان تا پایان ماه مارس ۲۰۲۱، به ۱۰۰,۰۰۰ مرگ سالانه رسیده است.

سوءمصرف معمولاً با قرص‌های اپیوئیدی خوراکی با تجویز یا بدون تجویز آغاز می‌شود ولی بیشتر مصرف‌کنندگان به تدریج به مصرف هروئین روی می‌آورند که اساساً از نظر قیمت ارزانتر است، ولی به طور رایج با اپیوئیدهای صناعی بسیار قوی ترکیب می‌شود. تلاش‌های فعلی در راستای کاهش اپیدمی اپیوئیدها بر افزایش در دسترس بودن درمان‌های سوءمصرف اپیوئیدها برای پاسخ‌دهندگان اولیه (مثل نالوکسان)، کاهش آسیب (توزیع کیت‌های تزریقی بی‌خطر و داروهای جلوگیری از HIV، برنامه‌های تعویض سرنگ، دسترسی بهتر به برنامه‌های درمانی با موادی مثل متادون و بوپرنورفین که تمایل به مصرف اپیوئیدهای خطرناک را کاهش می‌دهند) و کاهش تجویز درمانی اپیوئیدها متمرکز شده است.

هروئین و اپیوئیدهای دیگر ممکن است با موادی مثل تالک یا کینین رقیق شوند یا با فنتانیل ترکیب شوند. بنابراین میزان دوز نه تنها متفاوت بلکه برای مصرف‌کننده ناشناخته است. قدرت بالای فنتانیل و افزایش مصرف آن از علل اصلی مرگ‌های ناشی از مصرف بیش از حد است. هروئین ممکن است به صورت داخل وریدی یا زیرپوستی تزریق شود یا از طریق بینی استفاده شود. در حالی که بقیهٔ اپیوئیدها اغلب به صورت خوراکی، از طریق بینی یا مخلوط با آب تزریق و استفاده می‌شوند. اثرات آنها متفاوت و شامل سرخوشی، توهم، خواب‌آلودگی و آرام‌بخشی است. اثرات فیزیکی ناخواسته به علت این موارد رخ می‌دهد ۱) اثر فارماکولوژیک ماده ۲) واکنش به مادهٔ رقیق‌کننده یا آلودگی ۳) واکنش‌های افزایش حساسیت به دارو یا مواد تقلبی موجود در آن و ۴) عوارض عفونی مرتبط با تزریق پرخطر.

برخی از مهم‌ترین عوارض جانبی اپیوئیدها عبارتند از:

- **مرگ ناگهانی.** مرگ ناگهانی اغلب مربوط به مصرف بیش از حد است و برای هر فردی می‌تواند رخ بدهد، زیرا خلوص دارو نامشخص است و از ۲ درصد تا ۹۰ درصد متغیر است. مرگ ناگهانی همچنین می‌تواند در مواردی که تحمل نسبت به دارو بعد از گذشت مدت زمانی از بین برود (مثلاً به دنبال یک دوره زندانی‌شدن فرد معتاد) رخ بدهد. مکانیسم مرگ شامل تضعیف شدید تنفسی، آریتمی، ایست قلبی و ادم ریوی است.



شکل ۱۳-۷. اثرات کوکائین روی انتقال عصبی. دارو باعث مهار برداشت مجدد نوروترانسمیترهای دوپامین و نوراپی‌نفرین در سیستم عصبی مرکزی و محیطی می‌گردد.

- **بیماری ریوی.** عوارض ریوی شامل ادم، آمبولی سپتیک، آبسه ریوی، عفونت فرصت‌طلب و گرانولوم جسم خارجی ناشی از واکنش التهابی تالک و سایر مواد تقلبی مخلوط شده با هروئین است. اگر چه گرانولوم‌ها عمدتاً در ریه رخ می‌دهد، گاهی در طحال، کبد و غدد لنفاوی که اندام فوقانی را درناژ می‌کنند نیز دیده می‌شود. بررسی زیر نور پلاریزه، اغلب کریستال‌های تالک گیر افتاده را با درخشش بیشتر

نشان می‌دهد که گاهی اوقات درون سلول‌های ژانت جسم خارجی، گیر افتاده‌اند.

- عفونت‌ها. عوارض عفونی شایع هستند. شایع‌ترین محل‌های عمده‌ای که مبتلا می‌شوند شامل پوست و بافت‌های زیر پوستی، دریچه‌های قلبی، کبد و ریه‌ها هستند. اندوکاردیت یک عارضهٔ شایع و اغلب شکل مشخصی از درگیری دریچه‌های سمت راست قلب، به خصوص دریچه سه لتی را درگیر می‌کند. اغلب موارد توسط استافیلوکوک اورئوس ایجاد می‌شوند، امّا قارچ‌ها و بسیاری از ارگانیسم‌های دیگر نیز دخالت دارند. تزریق‌های پرخطر می‌تواند منجر به انتقال هپاتیت B (HBV)، هپاتیت C (HCV) و ویروس نقص ایمنی انسانی شود.
- ضایعات پوستی. ضایعات جلدی شامل آبسه، سلولیت و زخم‌شدن ناشی از تزریقات زیر پوستی است. اسکار در محل تزریق، هیپرپیگمانتاسیون روی وریدهایی که بیشتر مورد استفاده هستند و وریدهای ترومبوزه عوارض رایج تزریقات داخل وریدی مکرر هستند.
- ضایعات کلیوی. بیماری کلیه یک مشکل نسبتاً شایع ناشی از تزریق اپیوئیدها است و شامل آمیلوئیدوز ثانویه (معمولاً ثانویه به عفونت‌های پوستی) و گلومرولواسکلروز قطعه‌ای کانونی، نفروپاتی غشایی (به دنبال عفونت HBV) و گلومرولونفریت ممبرانو پرولیفراتیو (به دنبال عفونت HCV) می‌باشد.
- اثر بر روی جنین: تماس با اپیوئید در رحم می‌تواند منجر به علائم ترک بعد از زایمان شود. با این وجود سندرم قطع مصرف نوزادی می‌تواند به صورت بی‌خطر با متادون یا بوپرنورفین درمان شود.

ماری‌جوانا (کانابیس)

ماری‌جوانا یا کانابیس، یک مادهٔ مخدر روانگردان پر مصرف است که از برگ گیاهان کانابیس ساتیوا و کانابیس ایندیکا تولید می‌شود. در سال ۲۰۱۹، ۴۸/۲ میلیون فرد (۱۸٪ کل جمعیت) حداقل ۱ بار مصرف کانابیس را تجربه کرده‌اند. در سال ۲۰۲۲، ۳۸ ایالت و منطقه در کلمبیا، مصرف کانابیس را به صورت درمانی و همچنین ۱۸ ایالت و منطقه کلمبیا مصرف کانابیس غیردرمانی را قانونی اعلام کردند. کانابیس در قانون فدرال همچنان غیرقانونی است.

ماده روان‌گردان کانابیس دلتا ۹ - تتراهیدروکانابینول (THC) است. وقتی ماری‌جوانا دود شود، ۵ تا ۱۰ درصد THC جذب می‌شود. کانابیس به طور حاد درک حسی را مختل می‌کند و تطابق حرکتی، توجه و تمرکز را دچار نقص می‌کند، ولی این آثار ظرف ۵-۴ ساعت از بین می‌رود. شواهد اختلال عصبی شناختی طولانی مدت به دنبال مصرف طولانی‌مدت کانابیس پیچیده است و به نظر می‌رسد آثار آن با قطع مصرف از بین می‌رود. آثار مفید THC شامل توانایی آن در کاهش فشار داخل چشمی در گلوکوم و سرکوب تهوع مقاوم ناشی از داروهای شیمی‌درمانی است. اگرچه در مطالعات علمی ثابت نشده است، افراد ممکن است از کانابیس برای آرام‌بخشی، کمک به خواب، تسکین درد و لذت استفاده کنند.

کانابیس کارسینوژن‌ها و محرک‌های ریوی بسیاری شبیه به تنباکو دارد. در مصرف مزمن کانابیس اختلال عملکرد ریوی مشاهده نشده است و مطالعات اپیدمیولوژیک افزایش بروز سرطان ریه را نشان نداده‌اند، اگرچه فاکتورهای مخدوش کننده و وابسته به روش زیادی در این مطالعات دخیل بوده‌اند (مانند حجم کوچک نمونه، عدم صحت در خوداظهاری). آثار مصرف ماری‌جوانا بر ریه شامل سرفه، سنگینی قفسه سینه، برونشیت، التهاب مجاری هوایی و اتساع برونش‌ها است. به طور حاد کانابیس فعالیت سمپاتیک را افزایش داده و فعالیت پاراسمپاتیک را کاهش می‌دهد و بدین صورت باعث افزایش برون‌ده قلبی بدون افزایش در فشارخون می‌شود که می‌تواند باعث کاهش فشارخون ارتواستاتیک شود. شواهد قوی برای ارتباط مصرف کانابیس با سکته قلبی یا مغزی وجود ندارد.

مواد توهم‌زا

مواد توهم‌زا موادی هستند که درک حسی و الگوی تفکر و خلق را تغییر می‌دهند. از جمله آنها PCP (۱ - [۱ - فنیل سیکلوهگزیل] پیپریدین یا فن‌سیکلیدین) و لیسرژیک اسید دی‌اتیل آمید (LSD)، پسیلوسایبین است. LSD به صورت حاد، اثرات غیرقابل پیش‌بینی بر خلق، عاطفه و تفکر دارد و گاهی اوقات منجر به رفتارهای عجیب و خطرناک می‌شود. به طور متناقض، در حال حاضر توجه به استفاده از این مواد در درمان بیماری استرس بعد از تروما، اضطراب مرتبط با سرطان و افسردگی مقاوم به درمان وجود دارد.

آسیب ناشی از عوامل فیزیکی

آسیب ناشی از عوامل فیزیکی به گروه‌های زیر طبقه‌بندی می‌شود: ترومای مکانیکی، آسیب حرارتی، آسیب الکتریکی و آسیب ناشی از پرتوتابی یونیزان. که هر گروه به صورت جداگانه، بحث می‌شود.

ترومای مکانیکی

نیروهای مکانیکی می‌توانند باعث ایجاد اشکال مختلفی از صدمه شوند. نوع آسیب به شکل شیء اصابت‌کننده، میزان انرژی تخلیه شده در جریان برخورد و بافت یا ارگانی که متحمل برخورد می‌شود، بستگی دارد. صدمات استخوان و سر باعث آسیب‌های منحصر به فردی می‌شوند که در جای دیگری بحث می‌شوند (فصل ۱۹ و ۲۱). تمام بافت‌های نرم نسبت به نیروهای مکانیکی پاسخ مشابهی می‌دهند و الگوی آسیب آنها را می‌توان به ساییدگی، کوفتگی، بریدگی، زخم‌های برشی و زخم‌های سوراخ‌کننده تقسیم کرد.

ریخت‌شناسی

ساییدگی[1] زخمی است که در اثر سایش یا مالش سطح پوست ایجاد می‌شود و باعث آسیب لایهٔ سطحی می‌شود. ساییدگی‌های پوستی معمولی فقط لایهٔ اپیدرمی را برمی‌دارند. **کوفتگی**[2] یا کبودی، زخمی است که اغلب توسط آسیب جسم غیر نوک تیز ایجاد می‌شود و مشخصهٔ آن صدمه به عروق خونی و خروج خون از عروق به داخل بافت‌ها است. **بریدگی**[3] یک از هم گسیختگی یا کشش پاره‌کنندهٔ بافت است که با وارد آوردن نیرو توسط یک جسم غیر نوک‌تیز ایجاد می‌شود. برخلاف زخم برشی، اغلب بریدگی‌ها عروق خونی پل زننده سالم و حاشیه‌های نامنظم و مضرس دارند. **زخم برشی**[4] زخمی است که در اثر وسیله نوک تیز ایجاد می‌شود که در آن عروق خونی قطع شده‌اند. **زخم سوراخ‌شدگی**[5] معمولاً در اثر وسیله‌ای باریک و طویل ایجاد می‌شود. در صورتی که این وسیله بافت را سوراخ کند به آن **نافذ**[6] می‌گویند و وقتی از بافت عبور کند و زخم خروجی هم تولید کند به آن **سوراخ‌کننده**[7] می‌گویند. زخم‌های گلوله نوع خاصی از زخم‌های سوراخ‌شدگی هستند که نماهای مشخصی ایجاد می‌کنند که در آسیب‌شناسی پزشکی قانونی اهمیت دارد. برای مثال در زخم ناشی از تفنگی که از فاصله نزدیک شلیک شده است، سوخته‌های باروت باقی می‌ماند، امّا در صورتی که از فاصلهٔ بیشتر از ۴ تا ۵ فوت (پا) شلیک شده باشد، باقی نمی‌ماند.

یکی از شایع‌ترین علل آسیب مکانیکی، تصادفات وسایل نقلیه است. آسیب‌ها به طور مشخص در اثر موارد زیر است: ۱) برخورد قسمتی از داخل اتومبیل با فرد یا ضربه‌خوردن در اثر جسمی که در طی تصادف وارد قسمت سرنشینان می‌شود، مثل قسمت‌های موتور، ۲) پرت‌شدن از وسیلهٔ نقلیه یا ۳) گیرافتادن در یک خودروی در حال سوختن. الگوی آسیب به این که آیا یک و یا هر سه مکانیسم دخالت دارند یا نه، بستگی دارد. برای مثال در یک تصادف شاخ به شاخ، الگوی شایع آسیب در راننده‌ای که کمربند را نبسته است به صورت تروما به سر (برخورد به شیشهٔ جلو ماشین)، سینه (برخورد فرمان ماشین) و زانوها (برخورد داشبورد) است. در این شرایط، آسیب‌های شایع قفسه سینه شامل شکستگی‌های جناغ و دنده، کوفتگی قلب، پارگی آئورت و (با شیوع کمتر) پارگی‌های طحال و کبد است. بنابراین در مراقبت از قربانیان صدمه اتومبیل، ضروری است که به خاطر داشته باشید که ساییدگی‌های سطحی، کوفتگی‌ها و بریدگی‌ها اغلب همراه با زخم‌های داخلی هستند. در واقع در بسیاری از موارد، شواهد خارجی آسیب جدی داخلی، کاملاً غایب هستند.

آسیب حرارتی

گرما و سرمای بیش از حد، هر دو علل مهم آسیب هستند. سوختگی‌ها بسیار شایع هستند و در ابتدا بحث می‌شوند. بحث کوتاهی در مورد هیپرترمی و هیپوترمی به دنبال آن ذکر خواهد شد.

سوختگی حرارتی

در ایالات متحده، سوختگی‌ها باعث ۳۵۰۰ مورد مرگ در هر سال می‌شوند و بیش از ۱۰ برابر این میزان باعث بستری‌شدن افراد می‌گردند. بسیاری از قربانیان کودکان هستند که اغلب توسط مایعات داغ می‌سوزند. خوشبختانه از دههٔ ۱۹۷۰ کاهش

1- Abrasion
2- Contusion
3- Laceration
4- Incised wound
5- Puncture wound
6- Penetrating
7- Perforating

چشمگیری در میزان مرگ و میر و نیز میزان و طول مدت بستری‌شدن رخ داده است. این بهبود در اثر درک بهتر اثرات سیستمیک سوختگی‌های شدید و ابداع روش‌های مؤثرتر است که در مورد راه‌های بهتر جلوگیری از عفونت زخم و درمان آن و تسهیل التیام سطح پوست صورت گرفته است.

شدت بالینی سوختگی‌ها به عوامل مهم زیر بستگی دارد:

- عمق سوختگی
- درصد درگیر شده سطح بدن
- اینکه آیا آسیب‌های داخلی ناشی از استنشاق بخارات داغ و سمی وجود دارد.
- درمان زودرس و مؤثر، به خصوص کنترل مایعات و الکترولیت‌ها و جلوگیری یا کنترل عفونت‌های زخم

سوختگی با ضخامت کامل باعث تخریب کامل اپیدرم و درم همراه با از دست‌رفتن کامل ضمائم درم که می‌توانند برای بازسازی اپی‌تلیال، سلول فراهم کنند، می‌شود. این مسأله منجر به بی‌حسی به دنبال تخریب پایانه‌های عصبی می‌شود. در سوختگی با ضخامت ناکامل، حداقل قسمت‌های عمقی ضمائم درم دست نخورده هستند. پس بازسازی اپیدرم امکان‌پذیر است. این سوختگی‌ها دردناک هستند. سوختگی‌های با ضخامت ناکامل، شامل سوختگی‌های درجه یک (تنها درگیری اپی‌تلیال) و درجه دو (درگیری هر دوی اپیدرم و درم سطحی) است. سوختگی با ضخامت ناکامل، بسته به عمق آنها قرمز یا لکه‌ای و همراه با تاول هستند. از نظر بافت‌شناسی، در بافت مرده، نکروز انعقادی همراه با التهاب حاد و ادم دیده می‌شود.

شوک، سپسیس و نارسایی تنفسی بزرگ‌ترین تهدید کننده‌های حیات در بیماران سوختگی هستند. سوختگی‌هایی که بیشتر از ۵۰ درصد از سطح بدن را گرفته باشد چه سطحی و چه عمقی، خطرناک و بالقوه کشنده‌اند. در سوختگی‌های با بیش از ۲۰ درصد سطح بدن، جابجایی سریع مایعات بدن به قسمت‌های بینابینی هم در ناحیهٔ سوختگی و هم به صورت سیستمیک وجود دارد که می‌تواند باعث **شوک هیپوولمیک** (فصل ۳) شود. از آن جایی که مایع زیادی به داخل بافت بینابینی می‌رود، ادم منتشر (شامل **ادم ریوی**) ممکن است شدید باشد. دیگر اثر پاتوفیزیولوژیک بسیار مهم سوختگی، ایجاد وضعیت هیپرمتابولیک با از دست‌رفتن بیش از حد گرما و نیاز در حال افزایش برای تأمین مواد مغذی است. تخمین زده شده که وقتی بیشتر از ۴۰ درصد از سطح بدن سوخته باشد، میزان متابولیسم در حال استراحت می‌تواند به دو برابر مقدار طبیعی برسد.

نکته مهم دیگر در بیماران دچار سوختگی، درجه صدمه به راههای هوایی و ریه‌هاست. صدمه ناشی از استنشاق در افرادی که در ساختمان‌های در حال اشتعال به دام می‌افتند، شایع است و ممکن است در نتیجه تأثیر مستقیم حرارت روی بافت‌ها یا در اثر استنشاق هوای داغ شده و گازهای موجود در دود باشد. گازهای محلول در آب مانند کلرین، اکسیدهای گوگرد و آمونیاک ممکن است، به ویژه در راه‌های هوایی فوقانی با آب واکنش نشان داده و اسید و باز تولید کنند و باعث ایجاد التهاب و تورمی شوند که ممکن است به انسداد ناکامل یا کامل مسیر هوایی منجر شود. گازهای محلول در چربی مثل اکسید نیترو و محصولات پلاستیک‌های سوخته احتمال بیشتری برای رسیدن به مسیرهای هوایی عمقی‌تر و ایجاد پنومونیت دارند. تظاهرات ریوی ممکن است در ۲۴ تا ۴۸ ساعت اول بروز نکنند.

نارسایی اعضاء ناشی از سپسیس هم چنان علت اصلی مرگ در بیماران دچار سوختگی است. محل سوختگی برای رشد میکروارگانیسم کانونی ایده‌آل است؛ سرم و بقایای سلولی، مواد غذایی را فراهم می‌کنند و آسیب ناشی از سوختگی جریان خون را مختل کرده و مانع پاسخ التهابی مؤثر می‌شود. شایع‌ترین مهاجم فرصت‌طلب، پسودومونا آئروژینوزا است امّا گونه‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک از باکتری‌های شایع در عفونت بیمارستانی مثل استافیلوکوک اورئوس و قارچ‌ها به ویژه گونه کاندیدا نیز ممکن است دخیل باشند. علاوه بر این، سندرم پاسخ سیستمیک التهابی ممکن است هر دو ایمنی ذاتی و تطابقی را مختل کند. گسترش مستقیم باکتریمی و رهاشدن مواد سمی مانند اندوتوکسین از موضع، نتایج وخیمی دارد. پنومونی یا شوک سپتیک همراه با نارسایی کلیه و/ یا سندرم زجر تنفسی حاد (ARDS) (فصل ۱۱) شایع‌ترین عوارض خطرناک هستند.

هیپرترمی

تماس طولانی مدت با دماهای بالای محیط می‌تواند باعث کرامپ‌های حرارتی، خستگی ناشی از گرما و یا گرمازدگی شود.

- کرامپ‌های حرارتی[1] در اثر از دست‌دادن الکترولیت‌ها از طریق تعریق ایجاد می‌شود. کرامپ عضلات ارادی اغلب همراه با ورزش شدید، یک شاه‌علامت است. مکانیسم‌های

1- Heat cramp

اتلاف حرارت سالم بوده و قادر به حفظ دمای مرکزی بدن در حد طبیعی هستند.

- **خستگی ناشی از حرارت**[1] احتمالاً شایع‌ترین سندرم هیپرترمی است. شروع آن ناگهانی است و با بی‌حالی شدید و کلاپس همراه می‌باشد. این حالت در اثر نارسایی سیستم قلبی - عروقی برای جبران هیپوولمی ثانویه به از دست‌رفتن آب است. اگر امکان هیدراته کردن مجدد قربانی وجود داشته باشد تعادل دوباره خود به خود برقرار می‌شود.
- **گرمازدگی**[2] با دمای بالا و رطوبت زیاد محیط مرتبط است. افراد مسن‌تر، افراد با بیماری قلبی عروقی و افراد سالم تحت استرس فیزیکی (مثل ورزشکاران جوان و افراد نظامی) مستعد گرمازدگی هستند. مکانیسم‌های تنظیم دما مختل شده، تعریق متوقف و دمای مرکزی بدن به بیش از ۱۰۴ درجه فارنهایت می‌رسد که موجب اختلال چند ارگان و مرگ سریع می‌شود.

هیپرترمی بدخیم، گرچه اسم آن مشابه هیپرترمی معمولی به نظر می‌رسد اما به دلیل تماس با حرارت بالا نیست. این یک وضعیت ژنتیکی است که حاصل جهش‌هایی در ژن‌هایی مثل گیرنده ریانودین ۱ (*RYR1*) که سطح کلسیم را در سلول‌های عضلات اسکلتی کنترل می‌کند، می‌باشد. در افراد مبتلا، تماس با بیهوش‌کننده‌های خاص در طول جراحی ممکن است افزایش سریعی در سطوح کلسیم در عضلات اسکلتی را تحریک کند، که به نوبه خود منجر به سفتی عضلانی و افزایش تولید گرما می‌گردد. هیپرترمی حاصل، در صورت عدم درمان میزان مرگ و میر حدود ۸۰٪ دارد، ولی در صورت تشخیص و تجویز سریع شل‌کننده‌های عضلانی، این میزان به کمتر از ۵٪ می‌رسد.

هیپوترمی

مواجهه طولانی مدت با دمای پایین محیط، باعث هیپوترمی می‌شود. حالتی که در افراد بی‌خانمان بسیار شایع دیده می‌شود که در اینها پایین‌آمدن دمای بدن به دلیل لباس ناکافی یا خیس و نداشتن خانه گرم، تسریع می‌شود. در دمای تقریباً ۹۰° فارنهایت، از دست‌رفتن هوشیاری رخ می‌دهد و به دنبال آن برادی‌کاردی و فیبریلاسیون دهلیزی در دماهای مرکزی پایین‌تر رخ می‌دهد.

سردشدن یا یخ‌زدن سلول‌ها و بافت‌ها از دو طریق باعث صدمه می‌شود:

- اثرات مستقیم که احتمالاً به واسطه کریستالی‌شدن آب داخل و خارج سلولی رخ می‌دهد که موجب اختلال فیزیکی غشای پلاسمایی و ارگان‌های داخل سلولی می‌شود.
- اثرات غیرمستقیم نتیجهٔ تغییرات در گردش هستند که به میزان افت دما و مدت آن بستگی دارد. سردشدنی که به آهستگی و در زمان طولانی رخ بدهد می‌تواند باعث انقباض عروق و افزایش نفوذپذیری شود که موجب ایجاد ادم می‌شود. در درازمدت، این مسأله منجر به آسیب عصبی و گانگرن و نیاز به قطع عضو می‌شود. از طرف دیگر، با افت شدید و ناگهانی دما، انقباض عروقی و ویسکوزیتهٔ افزایش یافته خون در محل موضعی، ممکن است باعث صدمهٔ ایسکمیک و تغییرات دژنراتیو در اعصاب محیطی شود. در چنین شرایطی، تنها پس از اینکه دمای بدن به حالت طبیعی برگشت، آسیب عروقی و ادم پدیدار می‌شوند. در صورتی که دورهٔ ایسکمی طول بکشد، تغییرات هیپوکسیک و انفارکت بافت‌های مبتلا (مثل گانگرن انگشتان یا پاها) ممکن است رخ دهد.

آسیب الکتریکی

صدمات الکتریکی می‌توانند در اثر جریان‌های دارای ولتاژ پایین (مثلاً در خانه یا محل کار) یا در اثر جریان‌های برق با ولتاژ بالا در خطوط فشار قوی یا صاعقه رخ بدهد. این صدمات شامل: سوختگی، فیبریلاسیون بطنی یا نارسایی مرکز تنفسی در اثر قطع ایمپالس‌های طبیعی الکتریکی هستند که همگی کشنده می‌باشند. نوع صدمه و شدت و گسترش سوختگی به شدت جریان و مسیر جریان الکتریکی در بدن بستگی دارد.

ولتاژ در لوازم خانه و محل کار (۱۲۰ یا ۲۲۰ ولت) آنقدر بالا هست که در صورت وجود مقاومت پایین در محل تماس (مثلاً وقتی پوست خیس باشد)، می‌تواند جریان کافی را جهت ایجاد صدمات جدی شامل فیبریلاسیون بطنی از بدن عبور دهد. اگر شدت جریان در مدت کافی ادامه پیدا کند، حرارت کافی جهت ایجاد سوختگی‌ها در محل ورود و خروج و نیز در اعضای داخلی ایجاد می‌کند. مشخصهٔ مهم جریان متناوب که در اکثریت خانه‌ها در دسترس می‌باشد، این است که باعث اسپاسم کزازی عضله می‌شود، بنابراین وقتی یک سیم یا کلید لخت گرفته می‌شود، چنگ‌زدن محکم و غیرقابل برگشت به احتمال زیاد رخ می‌دهد

1- Heat exhanstion
2- Heat stroke

که باعث طولانی‌شدن مدت عبور جریان می‌شود. این حالت احتمال سوختگی‌های الکتریکی گسترده را بیشتر می‌نماید و در برخی موارد اسپاسم عضلات دیوارهٔ قفسه سینه، باعث مرگ در اثر خفگی[1] می‌شود. جریان‌هایی که از منابع دارای ولتاژ بالا، تولید می‌شوند، باعث ایجاد صدمه مشابهی می‌شوند، اگر چه، به علت ایجاد جریان‌های بالای عبوری، این صدمات احتمال بیشتری جهت ایجاد فلج مراکز بصل‌النخاعی و ایجاد سوختگی‌های وسیع دارند. رعد و برق، یک علت کلاسیک صدمه الکتریکی با ولتاژ بالا است.

آسیب ناشی از پرتوتابی یونیزان

تشعشع شکلی از انرژی است که به صورت امواج یا ذرات پرسرعت منتقل می‌شود. تشعشع طیف وسیعی از انرژی را دارد که طیف الکترومغناطیسی را تشکیل می‌دهند؛ می‌توان آن را به تشعشع یونیزان و غیریونیزان تقسیم‌بندی کرد. انرژی پرتوهای غیریونیزان از قبیل فرابنفش (UV)، فروسرخ، میکروویو و امواج صوتی، می‌تواند اتم‌ها را در یک مولکول حرکت داده یا باعث ارتعاش آنها شود ولی جهت جابجاکردن الکترون‌های درون اتم، کافی نیست. در مقابل، پرتوهای یونیزان انرژی کافی را جهت برداشتن الکترون‌هایی که اتصال محکمی دارند، دارا می‌باشند. برخورد الکترون‌های آزاد به اتم‌های دیگر، منجر به رهاشدن الکترون‌های اضافی به صورت یک واکنش زنجیره‌ای می‌گردد که به آن یونیزاسیون[2] می‌گویند. منابع اصلی پرتوتابی یونیزان عبارتند از: اشعه‌های X و اشعه‌های گاما (که امواج الکترومغناطیس با فرکانس بسیار بالا هستند) و نوترون‌های با انرژی بالا، ذرات آلفا (شامل دو پروتون و دو نوترون)، و ذرات بتا که اساساً الکترون‌ها هستند. در مقادیر مشابه انرژی، ذرات آلفا آسیب شدیدتری در یک ناحیه محدود ایجاد می‌نمایند، در حالی که پرتوهای X و پرتوهای گاما در یک دوره طولانی و عمیق، انرژی ساطع می‌کنند و به طور قابل توجهی آسیب کمتری در واحد بافت ایجاد می‌نمایند. تقریباً ۵۰٪ از کل دوز پرتوتابی یونیزان که مردم ایالات متحده دریافت می‌کنند، دست‌ساز انسان است که قسمت اعظم آن از وسایل پزشکی و رادیوایزوتوپ‌ها منشأ می‌گیرد. در حقیقت، مواجهه بیماران به پرتوهای یونیزان طی آزمایشات تصویربرداری رادیولوژیک بین اوایل دهه ۱۹۸۰ و سال ۲۰۰۶ دو برابر شده است که به طور عمده ناشی از استفاده بسیار گسترده‌تر CT اسکن‌ها است. اما از آن زمان این میزان مواجهه کاهش یافته است که تا حدی به دلیل تلاش آگاهانه رادیولوژیست‌ها برای تغییر در جهت محدود کردن مواجهه با اشعه است.

نمی‌توان در کارهای پزشکی از پرتوهای یونیزان صرف نظر کرد، ولی آنها همانند شمشیر دو لبه هستند. آنها در درمان سرطان، تصویربرداری تشخیصی و رادیوایزوتوپ‌های درمانی و تشخیصی کاربرد دارند. اما عوارض کوتاه‌مدت و طولانی‌مدت مثل فیبروز، ایجاد جهش، ایجاد سرطان و تراتوژن بودن دارند.

واژه‌های زیر برای توضیح دوز پرتوتابی یونیزان استفاده می‌شود که در این بین گری بیشتر مورد استفاده قرار می‌گیرد:

- گری[3] *(Gy)* واحدی است که انرژی جذب شده توسط بافت هدف را بیان می‌کند. گری دوزی است که معادل جذب 10^4 ارگ[4] انرژی در هر گرم بافت می‌باشد. یک سانتی‌گری (cGy)، دوزی است که باعث جذب ۱۰۰ ارگ انرژی در هر گرم از بافت می‌گردد و معادل مواجهه بافت با ۱۰۰ راد (R) («دوز پرتوتابی جذب شده») می‌باشد. سانتی‌گری (cGy) در حال حاضر در مباحث پزشکی جایگزین راد شده است.
- سیورت[5] (Sv) یک واحد دوز معادل است که بیشتر به اثرات بیولوژیک پرتوتابی بستگی دارد تا اثرات فیزیکی آن (سیورت جایگزین واحد قبلی رم[6] شده است). در یک دوز جذب شده مشابه، وسعت آسیبی که توسط انواع پرتوها ایجاد می‌شود، متفاوت است. دوز معادل این تفاوت‌ها را یکنواخت کرده و یک واحد اندازه‌گیری یکنواخت ایجاد می‌کند.

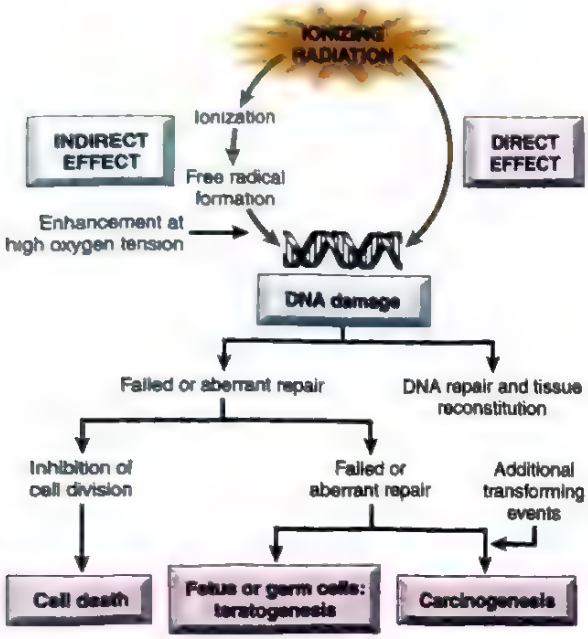
تعیین کننده‌های اصلی اثرات بیولوژیک پرتوتابی یونیزان

علاوه بر ویژگی‌های فیزیکی پرتوتابی، تأثیرات بیولوژیک آن بستگی زیادی به عوامل زیر دارد:

- میزان دریافت پرتو. میزان تابش دریافت شده به طور واضحی اثر بیولوژیک را تعیین می‌نماید. اگر چه تأثیر انرژی تشعشعی تجمعی است، امّا تابش در دوزهای منقسم ممکن است به سلول‌ها اجازه ترمیم برخی از صدمات را در فواصل آن بدهد. بنابراین، دوزهای منقسم انرژی تشعشعی تنها در حدی که ترمیم در فواصل پرتوتابی ناکامل بماند اثر تجمعی دارند. رادیوتراپی تومورها برمبنای این واقعیت است که به طور کلی سلول‌های طبیعی قادر به ترمیم و بازسازی سریع‌تری نسبت به سلول‌های تومور هستند.

1- Asphyxia
2- Ionization
3- Gray
4- Erg
5- Sievert
6- Rem

- **اندازهٔ ناحیه.** اندازهٔ ناحیه‌ای که در تماس با پرتوتابی است تأثیر زیادی بر نتایج آن دارد. در صورتی که پرتوتابی به نواحی کوچک و به دقت محافظت شده با پوشش خاص برسد شود، بدن قادر به تحمل دوزهای نسبتاً بالایی است، در حالی که دوزهای کمتری که به نواحی بزرگ‌تری تابانده شود، ممکن است کشنده باشد.
- **سرعت تقسیم سلولی.** از آن جایی که تشعشع یونیزان باعث آسیب به DNA می‌شود، سلول‌هایی که در حال تقسیم هستند بیشتر از سلول‌های خاموش، مستعد آسیب هستند. به جز در دوزهای بسیار بالایی که رونویسی DNA را مختل می‌کند، در سلول‌هایی که در حال تقسیم نمی‌باشند مثل سلول‌های عصبی و عضلانی، آسیب DNA با حیات سلول سازگاری دارد. به هر حال، همانگونه که در فصل ۶ بحث شد، در سلول‌های در حال تقسیم، آسیب DNA به وسیله حسگرهایی تشخیص داده می‌شود که پیام‌هایی ایجاد می‌کند که منجر به افزایش بیان P53، "نگهبان ژنوم[1]"، می‌شوند. P53 به نوبه خود بیان ژن‌هایی را تنظیم افزایشی می‌کند که در ابتدا به ایست چرخه سلولی منجر می‌شوند و اگر آسیب DNA بسیار بزرگ‌تر از آن باشد که ترمیم گردد، بیان ژن‌هایی را که باعث مرگ سلولی از طریق آپوپتوز می‌شوند افزایش می‌دهد. بنابراین بافت‌هایی که میزان بالایی از بازگردش سلولی را دارند مانند گنادها، مغز استخوان، بافت‌های لنفاوی و مخاط دستگاه گوارش، بی‌نهایت در برابر پرتوتابی آسیب‌پذیر هستند و آسیب آنها خیلی زود بعد از مواجهه، تظاهر می‌یابد.
- **سطح اکسیژن.** سرعت تولید رادیکال‌های آزاد از طریق رادیولیز آب را که مهم‌ترین مکانیسم آسیب به DNA بر اثر تشعشعات یونیزان است تحت تأثیر قرار می‌دهد. در نتیجه بافت‌های هایپوکسیک با خونرسانی ضعیف، مثل آنچه ممکن است در مرکز تومورهای دارای رشد سریع دیده شود، معمولاً حساسیت کمتری نسبت به پرتوتابی در مقایسه با بافت‌های غیرهیپوکسیک دارند.
- **آسیب سلول‌های اندوتلیال،** که به میزان متوسطی نسبت به پرتوتابی حساس هستند، ممکن است باعث تنگی یا انسداد عروق خونی و در نتیجه اختلال در بهبودی، فیبروز و آتروفی ایسکمیک مزمن شود. این تغییرات، ممکن است ماهها یا سال‌ها بعد از مواجهه، ظاهر گردد. علی‌رغم حساسیت کم سلول‌های مغزی به پرتوتابی، آسیب عروقی



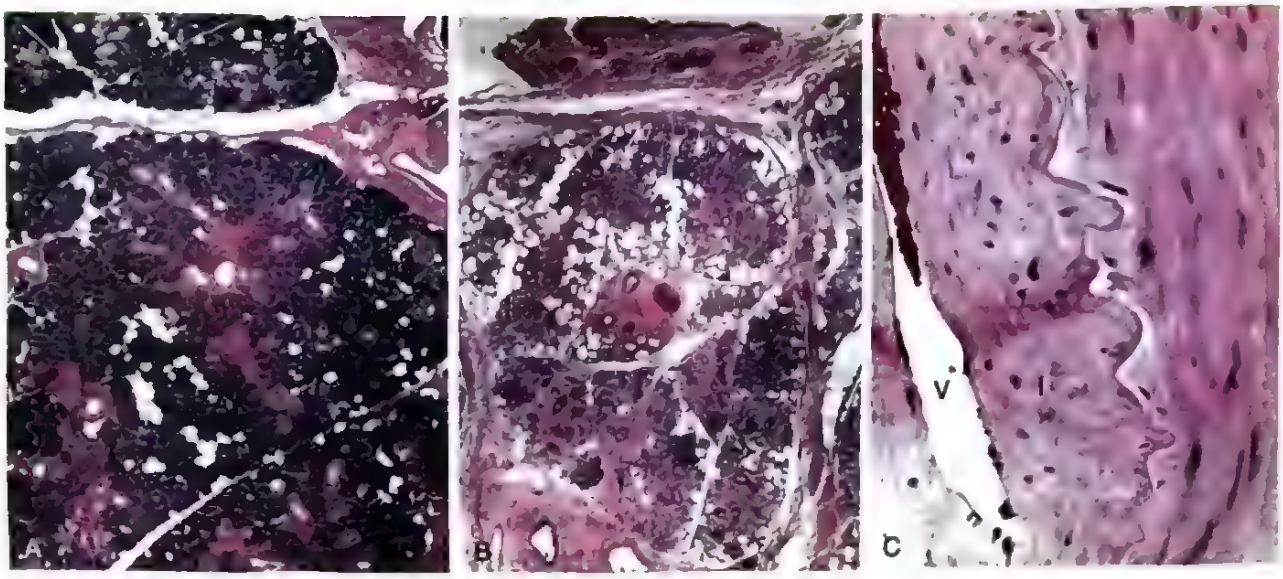
شکل ۱۴-۷. تأثیر پرتوتابی یونیزان بر DNA و نتایج آن. اثرات روی DNA می‌تواند به صورت مستقیم، یا مهم‌تر از آن به صورت غیرمستقیم از طریق ایجاد رادیکال‌های آزاد باشد.

بعد از پرتوتابی، می‌تواند منجر به تظاهر دیررس آسیب ناشی از پرتوتابی در مغز شود.

آسیب DNA و کارسینوژنز

مهم‌ترین هدف سلولی تشعشعات یونیزان، DNA می‌باشد (شکل ۱۴-۷). آسیب به DNA ناشی از پرتوتابی که به دقت ترمیم نشود، منجر به جهش‌هایی می‌شود که می‌تواند سال‌ها یا دهه‌ها بعد به صورت سرطان ظاهر شود. تشعشعات یونیزان می‌توانند انواع آسیب DNA از جمله آسیب بازی منفرد[2]، شکستگی‌ها در یک یا هر دو رشته DNA و اتصال متقاطع بین DNA و پروتئین را ایجاد کنند. در سلول‌هایی که زنده می‌مانند، نقایص ساده، ممکن است به وسیله سیستم‌های مختلف ترمیم آنزیمی قابل اصلاح باشد (فصل ۶ را ببینید). این سیستم‌های ترمیمی، با تنظیم چرخهٔ سلولی از طریق پروتئین‌های حسگر از قبیل ATM (آتاکسی - تلانژکتازی جهش یافته[3]) که آسیب را شناسایی می‌کند و p53 به عنوان یک مولکول اجرایی، که می‌تواند به صورت موقت چرخهٔ سلول را متوقف کند تا اجازه ترمیم DNA داده شود یا آپوپتوز سلول‌های غیرقابل ترمیم فراهم

1- Guardians of genome
2- Single base damage
3- Ataxia-telangectasia mutated



شکل ۱۵-۷. تغییرات عروقی و فیبروز غدد بزاقی ناشی از پرتودرمانی ناحیهٔ گردن. (A) غدهٔ بزاقی طبیعی؛ (B) فیبروز ناشی از پرتوتابی؛ (C) تغییرات عروقی شامل ضخیم‌شدگی و فیبروز اینتیما و اسکلروز آرتریول‌ها. V، مجرای عروق؛ I، اینتیمای ضخیم شده.

گردد، مرتبط می‌باشند. به هر حال ممکن است شکستگی دو رشته‌ای DNA بدون ترمیم باقی بماند و یا ترمیم ضایعات ممکن است غیردقیق باشد و باعث ایجاد جهش‌هایی گردد. در صورتی که نقاط بازرسی[1] چرخهٔ سلولی، دچار اختلال باشند (به‌عنوان نمونه، به دلیل جهش *TP53*)، سلول‌های دارای ژنوم‌های غیرطبیعی و ناپایدار زنده مانده و ممکن است به صورت کلون‌های غیرطبیعی گسترش یافته و در نهایت تومور ایجاد نمایند.

فیبروز

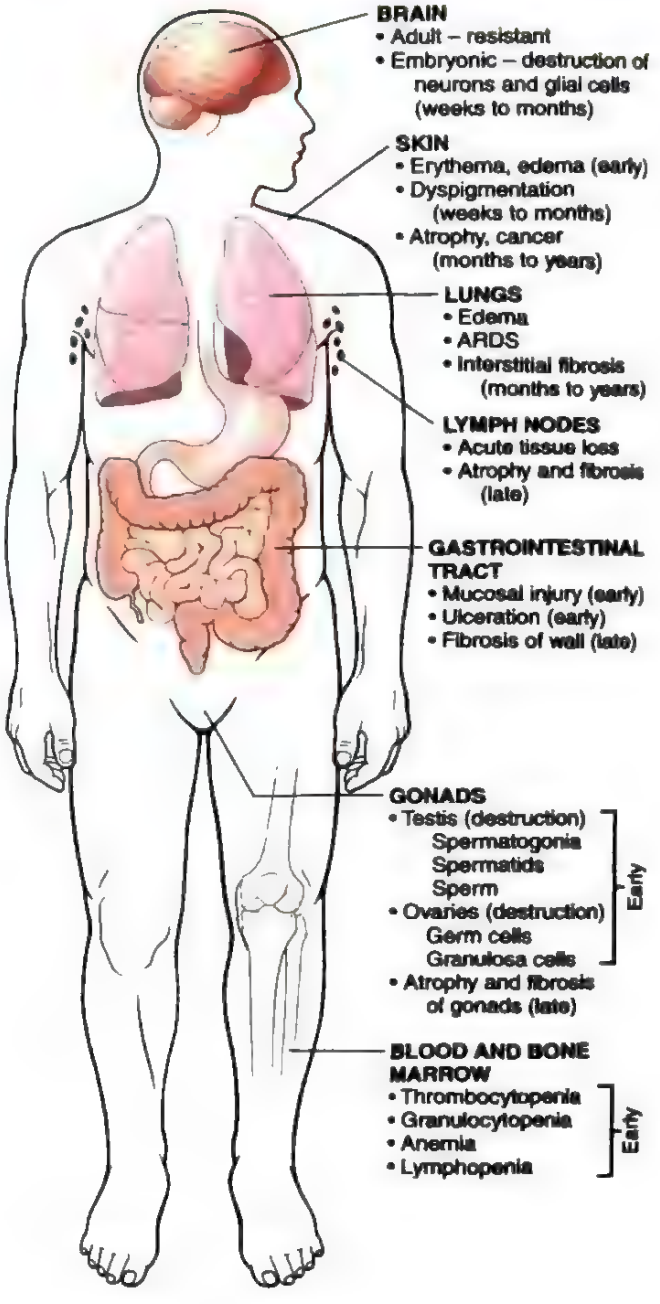
ایجاد فیبروز در بافت‌های موجود در ناحیه‌ای که تحت پرتوتابی قرار گرفته، نتیجهٔ معمول رادیوتراپی سرطان‌ها می‌باشد (شکل ۱۵-۷). فیبروز ممکن است هفته‌ها یا ماهها بعد از پرتوتابی ایجاد شود و منجر به جایگزینی سلول‌های پارانشیمی مرده با بافت همبند و ایجاد اسکار و چسبندگی گردد (فصل ۲ را ببینید). آسیب عروقی، کشته‌شدن سلول‌های بنیادی بافتی به وسیله تشعشعات یونیزان و رهاشدن سیتوکاین‌ها و کموکاین‌هایی که واکنش التهابی را افزایش می‌دهند، همگی در فعال‌شدن فیبروبلاست‌ها و ایجاد فیبروز ناشی از پرتوتابی نقش دارند.

اثرات بر دستگاه‌های عضوی

شکل ۱۶-۷ نتایج اصلی آسیب ناشی از پرتوتابی را نشان می‌دهد. همان طور که قبلاً ذکر شد، حساس‌ترین اعضا و بافت‌ها، گنادها، دستگاه‌های خون‌ساز و لنفوئید و پوشش مجرای گوارشی می‌باشند. دوز آستانهٔ تخمین زده شده برای ایجاد اثرات حاد مواجهه با پرتوتابی در اعضای مختلف در جدول ۷-۷ نشان داده شده است. ما در این جا به صورت مختصر، تغییرات دستگاه‌های خون‌ساز و لنفوئید و نیز اثرات سرطانزایی که در اثر تماس محیطی یا شغلی با پرتوهای یونیزان ایجاد می‌شوند، را توضیح می‌دهیم.

- **دستگاه‌های خون‌ساز و لنفوئید.** دستگاه‌های خون‌ساز و لنفوئید بی‌نهایت نسبت به آسیب تشعشعی حساسیت دارند. پرتوتابی، مستقیماً لنفوسیت‌ها را هم در خون در گردش و هم در بافت‌ها (گره‌های لنفی، طحال، تیموس، دستگاه گوارش) تخریب می‌کند. در دوزهای بالا و سطح تماس زیاد، ممکن است لنفوپنی شدید طی چند ساعت بعد از پرتوتابی همراه با چروکیدگی بافت‌های لنفاوی رخ بدهد. در دوزهای کمتر از حد کشنده پرتوتابی، بازسازی از طریق پیش‌سازهای زنده، سریع انجام می‌شود که باعث طبیعی‌شدن مجدد تعداد شمارش لنفوسیت‌های خون می‌شود. پیش‌سازهای خون‌ساز در مغز استخوان نیز کاملاً به انرژی تابشی حساسند که یک آپلازی وابسته به دوز مغز استخوان ایجاد می‌نماید. اثرات حاد پرتوتابی به مغز استخوان بر روی

1- Checkpoint



شکل ۱۶-۷. مروری بر نتایج ریخت‌شناسی عمده آسیب ناشی از پرتوتابی. تغییرات زودرس در طی چند ساعت تا چند هفته رخ می‌دهد. تغییرات دیررس در طی چند ماه تا چند سال بروز می‌کنند. ARDS، سندرم دیسترس تنفسی حاد.

شمارش سلول‌های خون محیطی، بیانگر کینتیک بازگردش عناصر شکل گرفته- گرانولوسیت‌ها، پلاکت‌ها و گلبول‌های قرمز - می‌باشد که به ترتیب نیمه عمرهای کمتر از یک روز، ۱۰ روز و ۱۲۰ روز دارند. نوتروپنی در عرض چندین روز تظاهر می‌یابد و شمارش نوتروفیلی به کمترین حد خود، اغلب به حدود صفر، در حدود هفته دوم می‌رسد. در صورت زنده‌ماندن بیمار، بهبودی کامل گرانولوسیت‌ها ممکن است ۲ تا ۳ ماه طول بکشد. ترومبوسیتوپنی در انتهای هفته اول تظاهر می‌یابد و حداقل شمارش پلاکتی تا حدی بعد از آنچه در مورد گرانولوسیت‌ها است رخ می‌دهد؛ بهبودی نیز به طور مشابه با تأخیر است. آنمی بعد از ۲ تا ۳ هفته آشکار شده و ممکن است برای ماه‌ها پایدار بماند. دوزهای بالاتر پرتوتابی، سایتوپنی‌های شدیدتر و دوره‌های بهبودی طولانی‌تری ایجاد می‌نمایند. دوزهای بسیار بالا، سلول‌های بنیادی مغز استخوان را کشته و باعث آپلازی پایدار (آنمی آپلاستیک) می‌شود که با اختلال در طبیعی‌شدن تعداد سلول‌های خون مشخص می‌شود، در حالی که با دوزهای کمتر پرتوتابی، آپلازی به صورت گذرا است.

- **تماس با اشعه و ایجاد سرطان.** هر سلول قادر به تقسیم‌شدن که دچار جهش شده باشد، توانایی بالقوه سرطانی‌شدن را دارد. بنابراین بروز افزایش یافته نئوپلاسم‌ها ممکن است در هر ارگانی بعد از تماس با پرتو یونیزان رخ بدهد. تعیین حداقل سطحی از پرتوتابی که برای افزایش خطر ایجاد سرطان ضروری است، دشوار است، ولی تردید اندکی در این مورد وجود دارد که تماس‌های حاد یا طول کشیده با دوز ۱۰۰mSV، باعث سرطان می‌شوند. این امر با افزایش میزان بروز لوسمی‌ها و تومورها در محل‌های مختلف (از قبیل تیروئید، پستان و ریه) در بازماندگان بمباران اتمی هیروشیما و ناکازاکی، افزایش سرطان‌های تیروئید در بازماندگان حادثهٔ چرنوبیل و وقوع «سرطان‌های ثانویه» نظیر لوسمی میلوئید حاد، و تومورهای توپر مختلف در افرادی که با رادیوتراپی برای سرطان‌هایی مثل لنفوم هوچکین درمان می‌شوند، ثابت شده است. عقیده بر آن است که خطر سرطان‌های ثانویه در پی پرتوتابی، در کودکان بیشترین می‌باشد. این وضعیت تا حدی براساس یک مطالعه اپیدمیولوژیک با مقیاس بزرگ می‌باشد که نشان داد کودکانی که حداقل ۲ بار CT اسکن انجام می‌دهند، خطر افزایش یافته بسیار کم، ولی قابل اندازه‌گیری برای لوسمی و تومورهای بدخیم مغزی دارند و همچنین مطالعات قدیمی‌تر که نشان می‌دهند رادیوتراپی به قفسه سینه، وقتی در دختران نوجوان تجویز شود، احتمالاً باعث ایجاد سرطان‌های پستان می‌گردد. یک مثال اثبات شده پرتوهای محیطی سرطانزا اثر گاز رادون است.

جدول ۷-۷. دوز آستانه تخمینی در اندام‌های خاص جهت ایجاد اثرات حاد پرتوتابی

عضو/ ساختار	آسیب‌رسان دوز (Sv)	اثر بر روی سلامتی
بیضه‌ها	۰/۱۵	نازایی موقت
مغز استخوان	۰/۵۰	سرکوب خون‌سازی
پوست	۱/۰-۲/۰	اثرات پوستی برگشت‌پذیر (مانند قرمزی)
تخمدان‌ها	۲/۵-۶/۰	نازایی دائمی
پوست	۳/۰-۵/۰	از دست‌دادن گذرای موها
بیضه‌ها	۳/۵	نازایی دائمی
عدسی چشم	۵/۰	آب مروارید

رادون ماده‌ای است که همیشه از تجزیهٔ خود به خود اورانیوم به دست می‌آید. دو محصول ناشی از تجزیه رادون (پولونیوم ۲۱۴ و پولونیوم ۲۱۸)، که ذرات آلفا تابش کرده و نیمه عمر کوتاهی دارند، عوامل کارسینوژن می‌باشند. این ذرات در ریه رسوب کرده و تماس مزمن در معادن اورانیوم ممکن است منجر به کارسینوم‌های ریه شود. این خطرات در منازلی که سطح رادون در آنها بسیار بالا و در حد قابل مقایسه با معادن است هم وجود دارد. سطوح پایین رادون خانگی ممکن است خطر سرطان ریه را در ساکنین ایجاد کند؛ به ویژه در افرادی که سیگار نیز می‌کشند.

پرتوتابی به تمام بدن

مواجهه سطوح وسیعی از بدن حتی با دوزهای کم پرتوتابی می‌تواند اثرات مخربی داشته باشد. دوزهای کمتر از 1Sv هیچ علامتی ایجاد نمی‌کند یا علایم مختصری ایجاد می‌کند. البته، مواجهه‌های بیشتر باعث ایجاد اثراتی بر سلامتی موسوم به سندرم تشعشعی حاد[1] می‌شود که در دوزهایی که به صورت پیشرونده‌ای بالاتر است، دستگاه خون‌ساز، دستگاه گوارش و CNS را درگیر می‌کند. سندرم‌های ناشی از مواجهه تمام بدن با پرتوهای یونیزان در جدول ۸-۷ نشان داده شده است.

بیماری‌های تغذیه‌ای

میلیون‌ها نفر از مردم در سراسر دنیا دچار گرسنگی، عدم امنیت غذایی و چاقی هستند که اینها همه طیفی از دسترسی به غذا را نشان می‌دهند، ولی همهٔ آنها منجر به سوءتغذیه می‌شوند.

سوءتغذیه

یک رژیم غذایی سالم کربوهیدرات، چربی و پروتئین‌های کافی برای نیازهای متابولیک روزانهٔ بدن و همچنین مقادیر کافی ویتامین‌های مواد معدنی که به عنوان کوآنزیم یا هورمون در مسیرهای متابولیک حیاتی بدن عمل می‌کنند و یا اجزاء ساختارهای مهم (مثل کلسیم و فسفات) را فراهم می‌کند. یک رژیم با کیفیت بالا همچنین غنی از غذاهای مختلف است که شامل میوه‌ها و سبزیجات مختلف می‌باشد که حاوی مواد شیمیایی گیاهی و رنگدانه‌های گیاهی می‌باشند و اثرات محافظتی سودمندی برای سلامت انسان دارند. در سوءتغذیه اولیه یکی از این اجزاء یا همهٔ آنها در رژیم غذایی وجود ندارد. برعکس در سوءتغذیه ثانویه یا وضعیتی[2] دریافت مواد مغذی کافی است و سوءتغذیه در اثر سوءجذب مواد مغذی، اختلال در استفاده یا ذخیره مواد مغذی، از دست‌رفتن بیش از حد ماده مغذی یا افزایش نیاز به مواد مغذی است. می‌توان علل سوءتغذیهٔ ثانویه را به سه گروه کلی که با هم، هم‌پوشانی دارند، تقسیم‌بندی کرد: بیماری‌های گوارشی، بیماری‌های تحلیل برندهٔ مزمن و بیماری‌های حاد بحرانی.

سوءتغذیه شیوع زیادی دارد و می‌تواند شدید یا جزئی باشد. تعدادی از علل شایع کمبودهای تغذیه‌ای در این جا فهرست شده است.

- **فقر.** افراد بی‌خانمان، افراد مسن، افراد حاشیه‌نشین شهرها و کودکان طبقات اقتصادی اجتماعی پایین اغلب از سوءتغذیه شدید و نیز کمبود مواد مغذی کمیاب رنج می‌برند. در کشورهای فقیر، فقر، از دست رفتن کشاورزی، مرگ دام‌ها و خشکسالی اغلب در زمان جنگ و یا انقلابات سیاسی رخ داده و باعث ایجاد زمینه‌ای برای سوءتغذیه در کودکان و بزرگسالان می‌گردد.
- **بی‌اطلاعی.** حتی افراد تحصیل کرده نیز ممکن است ندانند که شیرخواران، نوجوانان، زنان باردار و افراد مسن، نیازهای تغذیه‌ای افزایش یافته‌ای دارند. بی‌اطلاعی از محتوای تغذیه‌ای غذاهای مختلف نیز در این میان دخیل است. برای مثال کمبود ید در مناطق دور از اقیانوس در آب و غذا وجود دارد که منجر به کمبود ید در بدن می‌شود مگر اینکه از طریق نمک یددار به صورت مکمل تأمین شود.

1- Acute radiation syndrome
2- Conditioned

جدول ۸-۷. اثرات پرتوتابی به تمام بدن

	0-1Sv	1-2Sv	2-10Sv	10-20Sv	>50Sv
محل اصلی آسیب	ندارد	لنفوسیت‌ها	مغز استخوان	روده باریک	مغز
علایم و نشانه‌های اصلی	–	لکوپنی متوسط	لکوپنی، خون‌ریزی، ریزش مو، استفراغ	اسهال، تب، اختلالات الکترولیتی استفراغ	آتاکسی، اغما تشنج، استفراغ
زمان‌بندی	–	۱ روز تا ۱ هفته	۶-۲ هفته	۱۴-۵ روز	۴-۱ ساعت
کشندگی	–	ندارد	متغیر (۸۰٪-۰)	۱۰۰٪	۱۰۰٪

- **الکلیسم مزمن.** افراد الکلی مزمن ممکن است دچار سوءتغذیه شوند، امّا اغلب به علت ترکیبی از رژیم‌های غذایی ضعیف، جذب ناقص گوارش، به کارگیری و ذخیرهٔ نادرست مواد مغذی، افزایش نیازهای متابولیک و افزایش میزان از دست‌دادن مواد تغذیه‌ای، دچار کمبود چند ویتامین به خصوص تیامین، پیریدوکسین، فولات و ویتامین A می‌شوند. عدم تشخیص کمبود تیامین در افراد دچار الکلیسم مزمن، ممکن است باعث آسیب برگشت ناپذیر مغزی (مانند سایکوز کورساکف که در فصل ۲۱ بحث شده است) شود.
- **بیماری‌های حاد و مزمن.** میزان متابولیسم پایه (BMR) در بسیاری از بیماری‌ها (مثلاً در سوختگی وسیع می‌تواند دو برابر شود) تسریع می‌شود که باعث افزایش نیاز روزانه به مواد مغذی می‌گردد. عدم تشخیص این نیازهای تغذیه‌ای، می‌تواند باعث تأخیر در بهبودی شود. سوءتغذیه اغلب در بیماران مبتلا به بیماری‌های تحلیل برنده مثل سرطان‌های پیشرفته، سل منتشر و ایدز دیده می‌شود که باعث کاشکسی می‌گردد.
- **محدودیت غذایی تحمیل شده از طرف خود فرد.** بی‌اشتهایی عصبی و پرخوری عصبی (بولیمی) و اختلالات غذاخوردن دیگری که کمتر بارز هستند، جمعیت بزرگی از افرادی که دارای چالش زمینه‌ای سلامت روان خصوصاً اضطراب و افسردگی هستند را درگیر می‌کند. این مسأله منجر به توجه بیش از حد به تصویر ذهنی از بدن، شمارش کالری یا ورزش بیش از حد می‌شود.
- **سایر علل.** علل دیگر سوءتغذیه عبارتند از: بیماری‌های گوارشی، سندرم‌های سوءجذب اکتسابی و ارثی، درمان‌های خاص دارویی (که جلوی برداشت یا عملکرد مواد مغذی خاص را می‌گیرند) و تغذیه کامل وریدی[1].

بخش‌های بعدی این فصل نگاهی اجمالی به اختلالات تغذیه‌ای را بیان می‌کند. توجه ویژهٔ ما به سوءتغذیه شدید حاد، بی‌اشتهایی عصبی و بولیمی، کمبود اغلب ویتامین‌ها و مواد معدنی کمیاب، چاقی و مروری مختصر بر ارتباطات رژیم غذایی با آترواسکلروز و سرطان است. سایر مواد غذایی و مباحث تغذیه‌ای، در زمینه اختلالات خاص، در طول کتاب ذکر شده‌اند.

سوءتغذیه شدید حاد

سازمان بهداشت جهانی سوءتغذیه شدید حاد[2] (SAM) را به صورت وضعیتی تعریف می‌نماید که با کاهش زیاد نسبت وزن به قد که زیر ۳ انحراف معیار از استاندارد میانهٔ رشد باشد، تحلیل قابل مشاهدهٔ بدنی و یا حضور ادم ناشی از سوءتغذیه، مشخص می‌شود. در سرتاسر جهان حدود ۵۰ میلیون کودک، مبتلا به SAM می‌باشند. سوءتغذیه در کشورهای با منابع کم شایع‌تر است جایی که ۴۵٪ مرگ کودکان زیر ۵ سال به علت تغذیهٔ ناکافی و در زمینهٔ جنگ به دلیل فقر شدید بسیاری از پناهگاه‌ها رخ می‌دهد. به عنوان مثال، در کمپ‌های پناهندگان در سوریه تا ۲۰٪ کودکان در حد متوسط تا شدید دچار سوءتغذیه هستند و قحطی وسیع در حال حاضر مردم افغانستان را دچار مصیبت کرده است.

SAM که در گذشته سوءتغذیه پروتئین- انرژی[3] (PEM) نامیده می‌شد به صورت دامنهٔ وسیعی از سندرم‌های بالینی تظاهر می‌کند که مشخصه آنها کافی نبودن دریافت غذایی پروتئین و کالری جهت رفع نیازهای بدن است. دو سر این طیف

1- Total parentral nutrtion
2- Severe acute malnutrition
3- Protein energy malnutrition

شکل ۱۷-۷. سوءتغذیه کودکی. A. ماراسموس. به از دست‌رفتن توده عضلانی و چربی زیرجلدی توجه کنید؛ سر نسبت به بدن لاغر، بسیار بزرگ به نظر می‌رسد. B. کواشیورکور. شیرخوار ادم منتشری را نشان می‌دهد که به صورت آسیت و تورم صورت، دست‌ها و پاها دیده می‌شود.

شامل ماراسموس[1] و کواشیورکور[2] است. باید خاطر نشان کرد که از دیدگاه عملکردی، دو بخش پروتئینی در بدن وجود دارد: بخش پروتئین سوماتیک که نمایندهٔ آن پروتئین‌های موجود در ماهیچهٔ اسکلتی است و بخش پروتئین احشایی که نماینده آن ذخایر پروتئینی در ارگان‌های احشایی به ویژه کبد است. این دو بخش به صورت متفاوتی تنظیم می‌شوند و همان طور که خواهیم دید بخش سوماتیک در ماراسموس، شدیدتر تحت تأثیر قرار می‌گیرد، امّا در کواشیورکور بخش احشایی با شدت بیشتری تهی می‌شود.

تشخیص SAM در موارد شدید آن، واضح است. در موارد خفیف تا متوسط، تشخیص براساس مقایسه وزن بدن برای قد مفروض با استفاده از جدول‌های استاندارد است؛ سایر پارامترهای کمک‌کننده، ذخایر چربی، توده ماهیچه‌ای و سطوح پروتئین‌های سرمی خاص است. با از دست‌رفتن چربی، ضخامت چین‌های پوستی اندازه‌گیری شده (که شامل پوست و بافت زیر جلدی می‌شود) کاهش می‌یابد. اگر بخش پروتئین سوماتیک کاتابولیزه شود، کاهش ایجاد شده در توده ماهیچه‌ای خود را به صورت کاهش محیط قسمت میانی بازو نشان می‌دهد. اندازه‌گیری پروتئین‌های سرمی (مثل آلبومین، ترانسفرین)، تخمینی جهت بررسی کفایت بخش پروتئین احشایی فراهم می‌کند. مطالعات اخیر نقشی برای میکروبیوم دستگاه گوارش در پاتوژنز SAM پیشنهاد می‌نمایند. تفاوت قابل توجهی در فلور میکروبی کودکان مبتلا به SAM در مقایسه با میکروبیوم دستگاه گوارش کودکان دارای تغذیهٔ طبیعی وجود دارد. به نظر می‌رسد که تغییرات در میکروبیوم صرفاً نتیجهٔ SAM نیستند، بلکه در ایجاد آن نیز نقش ایفا می‌کنند.

ماراسموس

ماراسموس زمانی که غذا به شدت کمبود کالری داشته باشد ایجاد می‌شود (شکل ۱۷.A-۷). کودک دچار ماراسموس از عقب‌ماندگی رشد و از دست‌رفتن تودهٔ عضلانی، در نتیجهٔ کاتابولیسم و تخلیه بخش پروتئین سوماتیک، رنج می‌برد. به نظر می‌رسد این امر پاسخی انطباقی است که جهت فراهم نمودن اسیدهای آمینه به عنوان بخشی از منبع انرژی بدن به کار می‌رود. جالب این که، بخش پروتئین احشایی که احتمالاً برای بقاء حیاتی‌تر است، تنها به مقدار ناچیزی کاهش می‌یابد و بنابراین سطوح آلبومین سرم یا طبیعی است و یا فقط به

1- Marasmus
2- Kwashiorkor

مقدار کمی کاهش یافته است. علاوه بر پروتئین‌های عضلانی، چربی زیرجلدی نیز بسیج شده و به عنوان سوخت مصرف می‌شود. تولید لپتین[1] (که در مبحث چاقی بحث می‌شود) پایین است، که این امر ممکن است باعث تحریک محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - آدرنال برای تولید مقدار زیادی کورتیزول شود که منجر به لیپولیز می‌گردد. با چنین کاهشی در ماهیچه و چربی زیر جلدی، اندام‌ها لاغر می‌شوند؛ در مقایسه، به نظر می‌رسد که سر بیش از حد برای بدن بزرگ است. کم خونی و تظاهرات کمبود ویتامین‌های مختلف وجود دارد و شواهد نقص ایمنی، به خصوص ایمنی با واسطهٔ سلول T، وجود دارد. بنابراین، عفونت‌های همزمان اغلب وجود دارند که فشار اضافه‌ای بر بدنی که قبلاً ضعیف شده است، وارد می‌کنند.

کواشیورکور

کواشیورکور زمانی رخ می‌دهد که محرومیت از پروتئین نسبتاً بیشتر از کاهش در کالری کل باشد (شکل ۷-۱۷,B). این بیماری، شایع‌ترین شکل SAM می‌باشد که در کودکانی که خیلی زود از شیر گرفته شده و به دنبال آن با یک رژیم غذایی منحصراً کربوهیدراتی تغذیه می‌شوند، دیده می‌شود (واژه کواشیورکور از زبان Ga در غنا گرفته شده که به معنی از شیر گرفتن یک کودک به علت تولد کودک دیگر می‌باشد). شیوع کواشیورکور در کشورهای دچار رکود اقتصادی آفریقا، آسیای جنوب شرقی و آمریکای مرکزی نیز بالا است. اشکال کمتر شدید ممکن است در افراد دچار اسهال مزمن که در آن‌ها پروتئین جذب نمی‌شود یا افراد دچار حالاتی که در آن از دست‌رفتن مزمن پروتئین وجود دارد (مانند انتروپاتی از دست‌دهندهٔ پروتئین، سندرم نفروتیک، یا بعد از سوختگی وسیع) دیده شود. موارد نادری از کواشیورکور به دلیل رژیم‌های غذایی تفننی و نامناسب و یا جایگزینی شیر با نوشیدنی‌های مشتق از برنج در ایالات متحده گزارش شده است.

در کواشیور کور، برخلاف ماراسموس، محرومیت چشمگیر از پروتئین با از دست‌رفتن شدید بخش پروتئین احشایی همراه است و هیپوآلبومینمی ناشی از آن باعث ادم منتشر یا وابسته به جاذبه می‌شود. وزن کودکان دچار کواشیورکور شدید، به طور مشخص بین ۶۰ تا ۸۰ درصد طبیعی است. با این حال، میزان واقعی کاهش وزن توسط افزایش احتباس مایع (ادم) مخفی می‌شود. علاوه بر این، برخلاف ماراسموس، چربی زیر جلدی و توده ماهیچه‌ای تا حدی دست نخورده باقی می‌ماند. از

شکل ۳-e۷. ضایعات پوستی در کواشیورکور ثانویه به رژیم حاوی برنج زیاد.

دست‌رفتن نسبتاً کم این بخش‌ها نیز می‌تواند توسط ادم مخفی بماند.

کودکان دچار کواشیورکور، ضایعات پوستی مشخص‌کننده‌ای به صورت نواحی متناوبی از هیپرپیگمانتاسیون، پوسته‌ریزی و هیپوپیگمانتاسیون دارند (شکل ۳-e۷). تغییرات مو شامل از دست‌رفتن رنگ یا بروز نوارهای متناوب موی کم رنگ و تیره‌تر، صاف‌شدن، ساختار ظریف و نازک و از دست‌رفتن اتصال محکم مو به اسکالپ است. سایر مشخصاتی که کواشیورکور را از ماراسموس متمایز می‌کند، شامل وجود کبد چرب بزرگ شده (در اثر کاهش ساخت بخش ناقل پروتئینی لیپوپروتئین‌ها) و ایجاد بی‌علاقگی[2]، سستی و از دست‌دادن اشتها است. در این بیماری هم مانند ماراسموس، احتمال کمبود ویتامین‌ها و نیز نقایص ایمنی و عفونت‌های

1- Leptin 2- Apathy

ثانویه وجود دارد. در کواشیورکور، التهاب ناشی از عفونت، حالت کاتابولیکی ایجاد می‌کند که سوءتغذیه را بدتر می‌کند. همانگونه که قبلاً ذکر شد، ماراسموس و کواشیورکور دو انتهای یک طیف هستند و هم‌پوشانی قابل توجه بین این دو وجود دارد.

سوءتغذیه ثانویه

سوءتغذیه ثانویه در کشورهای با درآمد بالا و در افراد با بیماری‌های مزمن، سالمندان و افراد بستری ناتوان دیده می‌شود. تخمین زده می‌شود که بیش از ۵۰٪ ساکنین خانه سالمندان در ایالات متحده دچار سوءتغذیه‌اند. کاهش وزن بیش از ۵٪ ناشی از سوءتغذیه، خطر مرگ ومیر در بیماران خانه سالمندان را تقریباً ۵ برابر افزایش می‌دهد.

ریخت‌شناسی

تغییرات مشخصهٔ آناتومیک در SAM شامل موارد زیر است: ۱) نارسایی رشد، ۲) ادم محیطی در کواشیورکور، و ۳) از دست‌رفتن چربی بدن و آتروفی عضله که در ماراسموس واضح‌تر است. **کبد**، در کواشیورکور (و نه در ماراسموس) بزرگ و چرب است؛ اضافه‌شدن سیروز به آن نادر است. در کواشیورکور (و به ندرت در ماراسموس) **روده کوچک** کاهش اندکس میتوزی را در کریپت‌های غدد نشان می‌دهد که با آتروفی مخاطی و از دست‌رفتن پرزها و پرزهای بسیار ریز[1] همراه است. در چنین مواردی، از دست‌رفتن همزمان آنزیم‌های رودهٔ کوچک ایجاد می‌شود که در اغلب موارد خود را به شکل کمبود دی‌ساکاریداز نشان می‌دهد. بنابراین، شیرخواران دچار کواشیورکور، در ابتدا دچار عدم توانایی تحمل لاکتوز هستند و ممکن است، به خوبی به یک رژیم غذایی قوی برمبنای شیر پاسخ ندهند. در صورت درمان، تغییرات مخاطی قابل برگشت هستند. **مغز استخوان** در هر دوی کواشیورکور و ماراسموس ممکن است هیپوپلاستیک باشد که عمدتاً در اثر کاهش تعداد پیش‌سازهای سلول‌های قرمز است. بنابراین کم‌خونی معمولاً وجود دارد که در اغلب موارد به علت کمبود آهن میکروسیتیک و هیپوکرومیک، است، اما کمبود همزمان فولات‌ها ممکن است باعث بروز یک کم خونی مختلط میکروسیتیک - ماکروسیتیک شود (فصل ۱۰).

مغز شیرخواران به دنیا آمده از مادران دچار سوءتغذیه و شیرخوارانی که طی ۱ تا ۲ سال اول عمر دچار SAM می‌شوند، آتروفی مغزی، تعداد کاهش یافته نورون‌ها و میلینیزه‌شدن مختل ماده سفید را نشان می‌دهد. بسیاری از تغییرات دیگر ممکن است وجود داشته باشند که عبارتند از: ۱) آتروفی تیموسی و لنفوئیدی (در کواشیورکور واضح‌تر از ماراسموس است)، ۲) تغییرات آناتومیک ناشی از عفونت‌های مداخله‌گر، به ویژه با کرم‌های اندمیک و سایر انگل‌ها، و ۳) کمبود سایر مواد مغذی مورد نیاز مانند ید و ویتامین‌ها.

شایع‌ترین علائم سوءتغذیه ثانویه عبارتند از: ۱) کاهش چربی زیرجلدی در بازوها، قفسه سینه، شانه‌ها و نواحی متاکارپ، ۲) تحلیل عضلات چهار سر ران و دلتوئید بازو، ۳) ادم ساکرال و مچ پا.

بی‌اشتهایی عصبی و بولیمیا (پرخوری عصبی)

بی‌اشتهایی عصبی، حالتی از گرسنگی خود القا شده است که باعث کاهش قابل توجه وزن می‌شود؛ در حالی که بولیمی[2] حالتی است که در آن بیمار در غذاخوردن افراط می‌کند و بعد در خود مکانیسم‌های جبرانی مثل ایجاد استفراغ می‌کند. بولیمی از بی‌اشتهایی عصبی شایع‌تر است و پیش‌آگهی بهتری دارد. تخمین زده می‌شود که ۱ تا ۲ درصد زنان و ۰/۱ درصد مردان به آن مبتلا باشند که متوسط سن شروع آن ۲۰ سالگی است. در هر صورت هر اختلال خوردن، شامل موارد دیگر مثل اختلال پرخوری افراطی[3] و اختلال در مصرف غذا به صورت محدود کننده اجتنابی[4] می‌تواند در کودکی یا سال‌های بعد زندگی ایجاد شود.

یافته‌های بالینی در بی‌اشتهایی عصبی، عموماً مشابه یافته‌های موجود در SAM هستند. علاوه بر آن، اثرات آن بر روی سیستم اندوکرین برجسته است. در زنان آمنوره که در اثر کاهش ترشح هورمون آزادکنندهٔ گنادوتروپین (و به دنبال آن کاهش ترشح هورمون لوتئینیزه‌کننده و هورمون محرکهٔ فولیکولی) رخ می‌دهد، آن قدر شایع است که وجود آن اغلب یک جنبهٔ تشخیصی در این اختلال می‌باشد. سایر یافته‌های شایع در مردان و زنان، که مربوط به کاهش رهاسازی هورمون تیروئید می‌باشند شامل عدم تحمل سرما، برادی‌کاردی، یبوست و تغییراتی در پوست و مو است. به علاوه، دهیدراتاسیون و اختلالات الکترولیتی معمولاً وجود دارد. موی

1- Microvilli
2- Bulimia
3- Binge eating disorder
4- Avoidant restrictive food intake disorder

بدن ممکن است افزایش یافته باشد، امّا اغلب نازک و کم رنگ (لانوگو) است. تراکم استخوانی در مردان و زنان کاهش یافته است که به احتمال زیاد در اثر سطوح پایین تستوسترون و استروژن به ترتیب و همچنین کاهش وزن بدن می‌باشد. همان طور که در سوءتغذیه شدید انتظار می‌رود، کم خونی، لنفوپنی و هیپوآلبومینمی ممکن است وجود داشته باشند. یک عارضه عمده بی‌اشتهایی عصبی، افزایش استعداد به آریتمی قلبی و مرگ ناگهانی است که هر دو ناشی از هیپوکالمی است.

در بولیمی، پرخوری افراطی جز معیارهای تشخیصی DSM-V است. مقادیر زیادی از غذا که عمدتاً کربوهیدراتی است، خورده می‌شود، فقط برای این که به دنبال آن ایجاد استفراغ کنند و یا گاهی از مکانیسم‌های جبرانی دیگر مثل مصرف مسهل یا دیورتیک، عدم غذاخوردن برای چند روز یا ورزش افراطی جهت سوزاندن کالری استفاده می‌شود. گرچه بی‌نظمی‌های قاعدگی رایج هستند، آمنوره در کمتر از ۵۰ درصد از بیماران بولیمی رخ می‌دهد که احتمالاً به دلیل نزدیک به طبیعی‌بودن وزن و سطوح گنادوتروپین‌هاست. عارضهٔ طبی عمده، مربوط به ایجاد مداوم استفراغ و یا استفاده مزمن از مسهل‌ها و دیورتیک‌ها است و شامل موارد زیر است: ۱) عدم تعادل الکترولیتی (هیپوکالمی) که بیمار را مستعد ابتلا به آریتمی‌های قلبی می‌کند، ۲) آسپیراسیون ریوی محتویات معده و ۳) پارگی مری و معده. با این وجود، هیچ علامت و نشانهٔ اختصاصی برای این سندرم وجود ندارد و باید براساس ارزیابی جامع بیمار، تشخیص داده شود.

کمبود و سمیت ویتامین‌ها

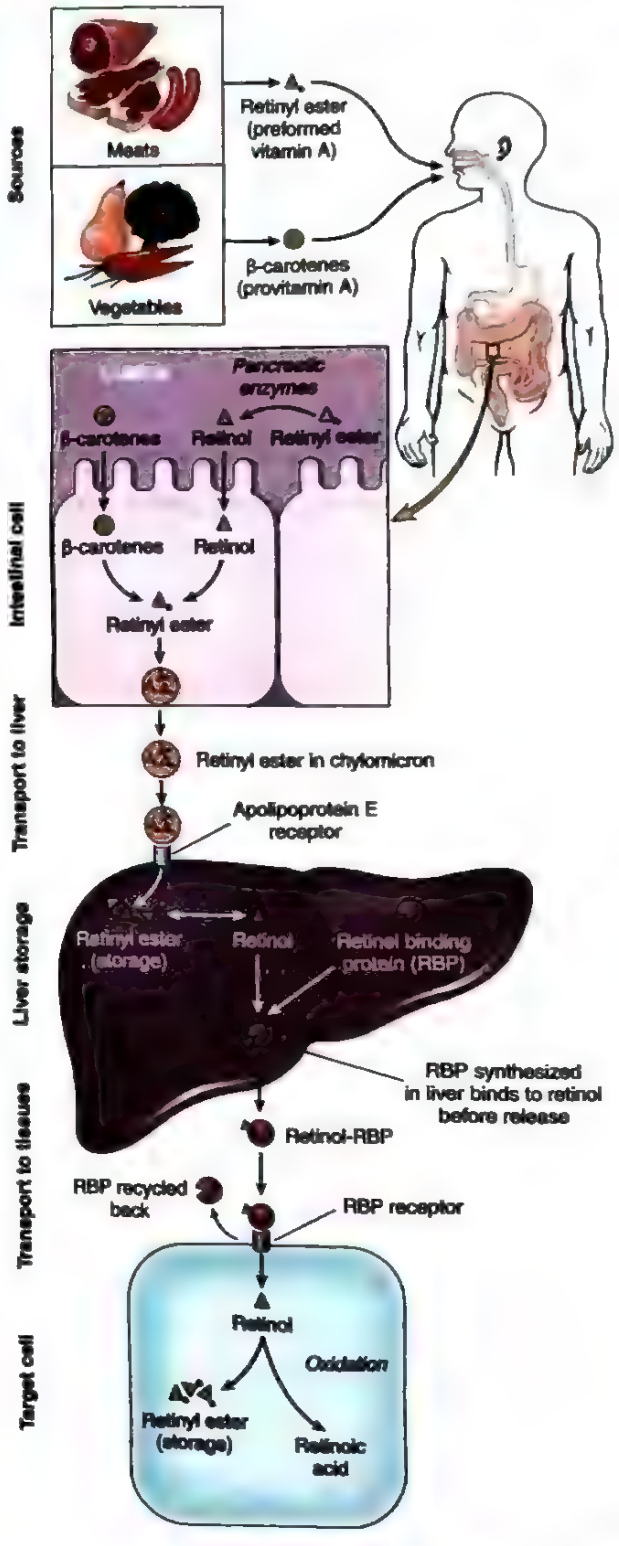
سیزده ویتامین برای سلامتی ضروری هستند؛ چهار تای آنها (A, D, E, K) محلول در چربی و بقیه محلول در آب هستند. تمایز ویتامین‌های محلول در آب و محلول در چربی مهم است؛ گرچه ویتامین‌های محلول در چربی با سهولت بیشتری در بدن ذخیره می‌شوند، احتمال اختلال جذب آنها در سوءجذب چربی ناشی از بیماری‌های دستگاه گوارش بیشتر است (در فصل ۱۳ بحث شده است). ویتامین‌های خاصی می‌توانند به صورت درون‌زاد در بدن ساخته شوند - ویتامین D از استروئیدهای پیش‌ساز، ویتامین K و بیوتین توسط فلور میکروبی روده‌ای و نیاسین از تریپتوفان که یک اسید آمینه ضروری است، ساخته می‌شود. با وجود این سنتز درون‌زاد، برای حفظ سلامتی باید همه آنها در رژیم غذایی تأمین شوند.

در قسمت‌های بعدی ویتامین‌های A، D و C به علت عملکرد و تغییرات ریخت‌شناسی گستردهٔ کمبود آنها به صورت مفصل بحث می‌شود و به دنبال آن عواقب اصلی کمبود ویتامین‌های باقی‌مانده (E، K و کمپلکس B) و برخی مواد معدنی ضروری را به صورت فهرست‌وار شرح می‌دهیم. البته باید تأکید کرد که کمبود یک ویتامین واحد نادر است و کمبود یک یا چند ویتامین ممکن است با SAM همراه باشد.

ویتامین A

مهم‌ترین عملکردهای ویتامین A حفظ بینایی طبیعی، تنظیم رشد سلولی و تمایز و تنظیم متابولیسم چربی می‌باشد. ویتامین A نام ژنریک گروهی از ترکیبات مرتبط با یکدیگر محلول در چربی، شامل رتینول، رتینال و اسید رتینوئیک، با فعالیت بیولوژیک مشابه می‌باشد. رتینول شکل انتقالی است و استر رتینول شکل ذخیره‌ای ویتامین A می‌باشد. اصطلاح رتینوئید که به طور گسترده‌ای استفاده می‌شود، به مواد شیمیایی طبیعی و نیز صناعی گفته می‌شود که از نظر ساختاری با ویتامین A مرتبط هستند، امّا ممکن است الزاماً دارای فعالیت ویتامین A نباشند. مواد غذایی مشتق از حیوانات مانند جگر، ماهی، تخم مرغ، شیر و کره، منابع غذایی عمدهٔ حاوی ویتامین A می‌باشد. سبزیجات زرد و سبز برگدار مانند هویج، کدو و اسفناج حاوی مقادیر فراوانی از کاروتنوئیدها هستند که بسیاری از آنها پیش ویتامین‌هایی هستند که می‌توانند در بدن به ویتامین A متابولیزه شوند. کاروتنوئیدها تقریباً ۳۰٪ ویتامین A رژیم غذایی انسانی را تشکیل می‌دهند؛ مهم‌ترین آنها بتاکاروتن است که به صورت مؤثر به ویتامین A تبدیل می‌گردد. مقدار مجاز روزانهٔ توصیه شده ویتامین A در رژیم غذایی به صورت معادل رتینول بیان می‌شود که هم شامل ویتامین A از قبل ساخته شده و هم بتاکاروتن می‌باشد.

متابولیسم. ویتامین A، مانند تمام ویتامین‌های محلول در چربی، آب گریز است و جذب آن به صفرا، آنزیم‌های لوزالمعده و سطح کمی از فعالیت آنتی‌اکسیدان در غذا نیاز دارد. رتینول (که در کل به صورت استر رتینول خورده می‌شود) و بتاکاروتن از دیوارهٔ روده، جایی که بتاکاروتن به رتینول تبدیل می‌شود، جذب می‌گردد (**شکل ۱۸-۷**). سپس رتینول در خون در شیلومیکرون‌ها به کبد حمل می‌شود. در کبد، رتینول توسط سلول‌های کبدی از طریق گیرندهٔ آپولیپوپروتئین E برداشته می‌شود. بیش از ۹۰ درصد ذخیره ویتامین A بدن در کبد است



شکل ۱۸-۷. متابولیسم ویتامین A

که عمدتاً در سلول‌های ستاره‌ای اطراف سینوزوئیدی (ایتو[1]) به صورت استرهای رتینول ذخیره می‌شود. در افراد سالم که رژیم غذایی کافی مصرف می‌کنند، این ذخایر برای تأمین نیاز بدن به ویتامین A به مدت حداقل ۶ ماه، کافی است. برای انتقال از کبد، رتینول به پروتئین اتصالی رتینول (RBP) متصل می‌گردد که توسط کبد تولید می‌گردد. برداشت رتینول/ RBP در بافت‌های محیطی به گیرنده‌های RBP سطح سلول وابسته است. بعد از برداشت توسط این سلول‌ها، رتینول آزاد شده و RBP مجدداً به داخل خون برمی گردد. ممکن است رتینول در بافت‌های محیطی به صورت استررتینیل ذخیره شود یا ممکن است اکسیده شده و ایجاد اسید رتینوئیک نماید.

عملکرد. در انسان‌ها، عملکردهایی از ویتامین A که بهتر شناخته شده، شامل موارد زیر است:

- **حفظ بینایی طبیعی در نور کم.** در فرآیند بینایی چهار شکل از رنگدانه‌های حاوی ویتامین A نقش دارند: رودوپسین[2] در سلول‌های استوانه‌ای که حساس‌ترین رنگدانه نسبت به نور است و بنابراین در نور کم اهمیت دارد، به همراه سه یدوپسین[3] در سلول‌های مخروطی، که هر کدام از آنها به یک رنگ اختصاصی در روشنایی پاسخ می‌دهند. ساخت هر ۴ پیگمان در کمبود ویتامین A کاهش می‌یابد.
- **فعال کردن تمایز سلول‌های تخصص یافته اپی‌تلیال.** ویتامین A و رتینوئیدها نقش مهمی در تمایز منظم اپی‌تلیوم استوانه‌ای مترشحهٔ موکوس دارد. زمانی که کمبود آن وجود دارد، اپی‌تلیوم دچار متاپلازی سنگفرشی به صورت تمایز به یک اپی‌تلیوم کراتینیزه شونده، می‌شود. فعال‌شدن گیرنده‌های اسید رتینوئیک (RARs) به وسیله لیگاندهایشان، باعث تشکیل هترودایمرهایی با یک نوع گیرنده رتینوئید دیگر، که تحت عنوان گیرنده رتینوئیک X (RXR) شناخته می‌شود، می‌گردد. هترودایمرهای RAR/RXR به اجزای پاسخ اسید رتینوئیک که در نواحی تنظیمی ژن‌های مختلف قرار دارند و گیرنده‌هایی برای فاکتورهای رشد، ژن‌های مهارگر تومور و پروتئین‌های ترشحی را کد می‌نمایند، متصل می‌شوند. از طریق این اثرات، رتینوئیدها رشد و تمایز سلولی، کنترل چرخه سلولی و سایر پاسخ‌های بیولوژیک را تنظیم می‌نمایند.
- **اثرات متابولیک رتینوئیدها.** رتینوئیدها باعث مهار چربی‌سازی و تحریک تجزیهٔ چربی‌ها می‌شوند. RXR که به وسیله اسید رتینوئیک ۹- سیس فعال می‌شود، می‌تواند هترودایمرهایی با سایر گیرنده‌های هسته‌ای غیر از RAR،

1- Ito
2- Rhodopsin
3- Iodopsin

نظیر گیرنده‌های فعال شده توسط پرولیفراتور در پراکسی‌زوم[1] (PPARs) و گیرنده‌های ویتامین D تشکیل دهند. PPARها تنظیم کننده‌های کلیدی متابولیسم اسید چرب، شامل اکسیداسیون اسید چرب در چربی و عضله، ساخت چربی و متابولیسم لیپوپروتئین می‌باشند. تصور می‌شود که اثرات متابولیک رتینوئیدها بر روی چربی‌سازی به واسطه فعالیت هترودایمرهای RXR-PPAR صورت می‌گیرد.

- **تقویت ایمنی در برابر عفونت‌ها.** مکمل ویتامین A می‌تواند ناخوشی و مرگ و میر ناشی از اسهال را به ترتیب تقریباً ۱۵ و ۳۰ درصد کاهش دهد. اثرات مفید ویتامین A در جریان عفونت‌ها، احتمالاً تا حدی از توانایی آن در فعالیت مطلوب سیستم ایمنی و تقویت بازسازی مخاط آسیب دیده مشتق می‌شود ولی مکانیسم دقیق آن مشخص نمی‌باشد.

حالت‌های کمبود. کمبود ویتامین A در سراسر دنیا یا در اثر تغذیه ضعیف یا در اثر سوءجذب چربی، رخ می‌دهد. در بالغین، بیماران مبتلا به سندرم‌های سوءجذب از قبیل بیماری سلیاک، بیماری کرون و کولیت، ممکن است دچار کمبود ویتامین A به همراه تخلیه سایر ویتامین‌های محلول در چربی، گردند. جراحی جهت کاهش وزن بدن (*Bariatric*) و استفاده مداوم از روغن‌های معدنی به عنوان ملین، نیز می‌تواند منجر به کمبود شود. اثرات پاتولوژیک کمبود ویتامین A در شکل ۱۹-۷ آورده شده است.

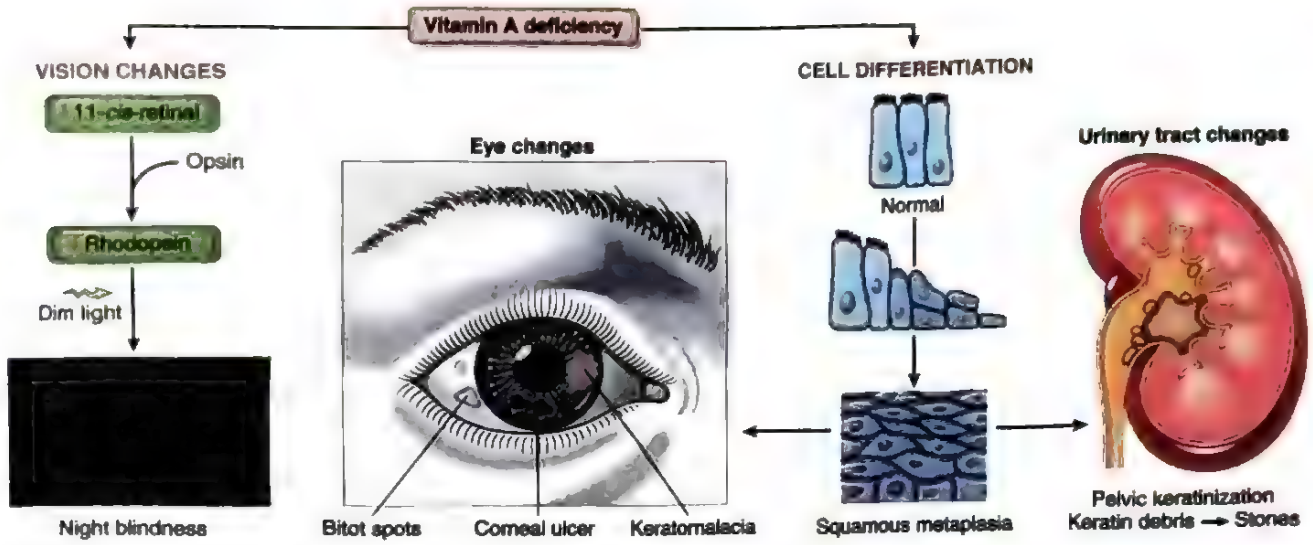
همان طور که قبلاً بحث شد، ویتامین A یکی از اجزاء رودوپسین و سایر رنگدانه‌های بینایی می‌باشد و بنابراین عجیب نیست که یکی از اولین تظاهرات کمبود ویتامین A، اختلال بینایی، به خصوص در نور کم (شب کوری) است. اثرات دیگر کمبود ویتامین A، با نقش آن در تنظیم تمایز سلول‌های اپی‌تلیال مرتبط می‌باشد. کمبود مداوم آن باعث یک سری تغییرات شامل متاپلازی اپی‌تلیال و کراتینیزه‌شدن آن می‌گردد. مهم‌ترین تغییرات از نظر بالینی در چشم‌ها رخ می‌دهد و گزروفتالمی[2] (خشکی چشم) نامیده می‌شود. در ابتدا، اپی‌تلیوم طبیعی اشکی و مترشحهٔ موکوس طبیعی، توسط اپی‌تلیوم کراتینیزه جایگزین می‌شوند و خشکی ملتحمه[3] ایجاد می‌کند. به دنبال آن تجمع بقایای کراتینی در پلاک‌های کوچک کدر (لکه‌های بیتوت[4]) و در نهایت خوردگی سطوح ناصاف شده قرنیه، همراه با نرم‌شدگی و تخریب قرنیه (کراتومالاسی) و کوری رخ می‌دهد.

علاوه بر اپی‌تلیوم چشمی، اپی‌تلیوم پوشانندهٔ مجرای هوایی فوقانی و مجرای ادراری نیز توسط سلول‌های سنگفرشی کراتینیزه جایگزین می‌شود (متاپلازی سنگفرشی). از بین‌رفتن اپی‌تلیوم مخاطی مژکی مجاری هوایی، باعث مستعدشدن بیماران مبتلا، به عفونت‌های ریوی ثانویه و کنده‌شدن بقایای کراتینی در مجرای ادراری باعث مستعدشدن به سنگ‌های کلیه و مثانه می‌شود. هیپرپلازی و هیپرکراتینیزاسیون اپیدرم، همراه با بسته‌شدن مجاری غدد ضمیمه پوست، ممکن است باعث ایجاد درماتوز فولیکولی یا پاپولی[5] شود. در بخش‌هایی از جهان که کمبود ویتامین A شایع است مکمل‌های غذایی، میزان مرگ و میر را با بهبود فعالیت سیستم ایمنی ۲۰ تا ۳۰ درصد کاهش می‌دهند.

مسمومیت با ویتامین A. مصرف ویتامین A بیش از حد، چه در کوتاه مدت و چه بلند مدت ممکن است باعث بروز تظاهرات سمی شود. نتایج حاد هیپرویتامینوز A اولین بار در ۱۵۹۷ توسط Gerrit de Veer، سازندهٔ کشتی که در اقیانوس منجمد شمالی به گل نشسته بود، شرح داده شد. او در سفرنامه‌اش علایم شدیدی که او و سایر کارکنان کشتی بعد از خوردن جگر خرس قطبی پیدا کردند را توصیف کرده است. پس علاوه بر اعتدال در خوردن این غذای لذیذ، به خاطر داشته باشید که مسمومیت حاد ویتامین A در اثر خوردن جگر وال، کوسه و حتی ماهی تون نیز ذکر شده است!

نشانه‌های مسمومیت حاد ویتامین A شامل سردرد، سرگیجه، استفراغ، بی‌حالی و تاری دید می‌باشد که ممکن است با علایم تومور مغزی اشتباه شود (سودوتومور مغزی). مسمومیت مزمن با کاهش وزن، بی‌اشتهایی، تهوع، استفراغ و دردهای استخوانی و مفصلی همراه است. اسید رتینوئیک تولید و عملکرد استئوکلاست‌ها را تحریک کرده و منجر به افزایش جذب استخوان و در نتیجه خطر بالای شکستگی می‌گردد. اگر چه رتینوئیدهای صناعی که در درمان آکنه به کار می‌روند با این عوارض ذکر شده همراهی ندارند، از مصرف آنها در بارداری، به علت اثر تراتوژنیک به خوبی شناخته شده رتینوئیدها، باید پرهیز کرد.

1- Peroxisome proliferator-activated receptor
2- Xerophtalmia
3- Xerosis conjunctivae
4- Bitot spots
5- Follicular or papular dermatosis



شکل ۱۹-۷. کمبود ویتامین A: پیامدهای عمده در چشم بر اثر متاپلازی سنگ‌فرشی. نقص ایمنی نمایش داده نشده است.

ویتامین D

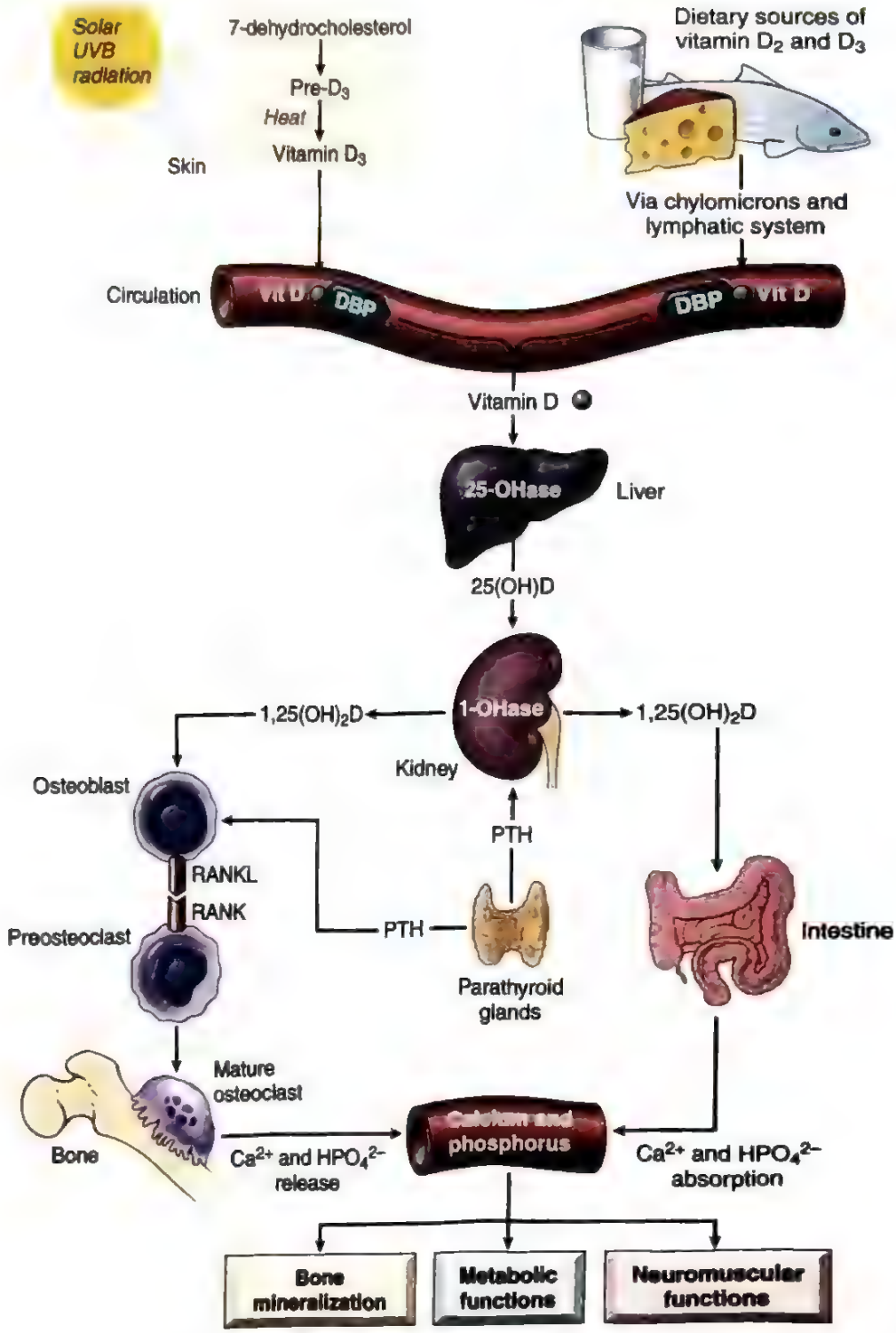
عملکرد عمدهٔ ویتامین D، حفظ سطوح مناسب کلسیم و فسفر در پلاسما جهت حمایت از عملکردهای متابولیک، معدنی‌شدن استخوان و انتقال عصبی عضلانی می‌باشد. ویتامین D جهت جلوگیری از بیماری‌های استخوانی که تحت نام‌های راشی‌تیسم[1] (در کودکان که هنوز اپی‌فیزها بسته نشده‌اند) و استئومالاسی (در بالغین) شناخته می‌شوند و جلوگیری از تتانی هیپوکلسیمک لازم است. در رابطه با تتانی، ویتامین D، غلظت مناسب کلسیم یونیزه موجود در بخش مایع خارج سلولی را حفظ می‌کند. وقتی کمبود ویتامین D رخ دهد، افت کلسیم یونیزه در مایع خارج سلولی باعث تحریک مداوم عضله (تتانی) می‌گردد. به هر حال، باید توجه داشت که هرگونه کاهش در سطح کلسیم، معمولاً با افزایش ترشح هورمون پاراتیروئید و سپس جذب استخوانی اصلاح می‌شود. بنابراین از نظر بالینی تغییرات استخوانی تظاهر غالب بوده و تتانی کاملاً نامعمول است. در این بخش توجه ما عمدتاً بر عملکرد ویتامین D در تنظیم سطوح کلسیم سرم متمرکز خواهد بود.

متابولیسم. منبع عمدهٔ ویتامین D برای انسان‌ها، ساخت درون‌زاد آن در پوست از طریق واکنشی است که نیاز به تابش نور خورشید یا UV مصنوعی دارد. تابیدن نور به پیش‌سازی به نام ۷- دهیدروکلسترول ایجاد کوله کلسیفرول می‌نماید که به عنوان ویتامین D_3 شناخته می‌شود؛ در بحث پیش رو، برای سادگی ما واژهٔ ویتامین D را برای این ماده به کار برده‌ایم. در شرایط طبیعی قرارگرفتن در معرض نور خورشید، حدود ۹۰درصد ویتامین D مورد نیاز به صورت درون‌زاد از ۷-دهیدروکلسترول موجود در پوست، مشتق می‌شود. به هر حال، ممکن است سیاه‌پوستان به دلیل جذب UV توسط ملانین، مقدار کمتری ویتامین D در پوست تولید نمایند. مقادیر کم باقی‌مانده باید از طریق منابع غذایی مانند ماهی آبهای عمیق، گیاهان و غلات و شیرهای غنی شده به دست آید. در منابع گیاهی، ویتامین D به شکل پیش‌ساز خود (ارگوسترول) وجود دارد که در بدن به ویتامین D تبدیل می‌شود.

متابولیسم ویتامین D را می‌توان به صورت زیر نشان داد: **(شکل ۲۰-۷):**

- جذب ویتامین D، همراه با سایر چربی‌ها در روده یا سنتز آن از پیش‌سازها در پوست
- اتصال به α_1 - گلوبولین پلاسمایی (پروتئین متصل شونده به ویتامین D) و انتقال به کبد
- تبدیل به ۲۵ - هیدروکسی ویتامین D (25-OH-D) توسط ۲۵ - هیدروکسیلاز در کبد
- تبدیل 25-OH-D به ۲۵ و ۱ دی‌هیدروکسی ویتامین D [1,25-(OH) $_2$-D]، توسط α_1 - هیدروکسیلاز در کلیه (که از نظر بیولوژیک، فعال‌ترین فرم ویتامین D است).

1- Rickets



شکل ۲۰-۷. متابولیسم ویتامین D. ویتامین D توسط ۷- دهیدروکلسترول موجود در پوست یا در رژیم غذایی تولید می‌شود. در کبد به ۲۵ هیدروکسی ویتامین D و در کلیه به ۱ و ۲۵ دی‌هیدروکسی ویتامین D که فرم فعال ویتامین D است تبدیل می‌شود. ۱ و ۲۵ هیدروکسی‌ویتامین D بیان RANKL را تحریک می‌کند که یک تنظیم کننده مهم بلوغ و عملکرد استئوکلاست‌هاست و بر استئوبلاست‌ها نیز مؤثر است. هم‌چنین باعث افزایش جذب روده‌ای کلسیم و فسفر می‌شود. DBP: پروتئین متصل به ویتامین D (α گلوبولین)، RANK: فعال کنندهٔ گیرندهٔ فاکتور هسته‌ای کاپا- β 1-OHase: α_1 هیدروکسیلاز، 25-OHase: ۲۵ هیدروکسیلاز، RANKL: لیگاند RANK.

تولید $1,25(OH)_2$-D در کلیه‌ها توسط سه مکانیسم تنظیم می‌شود:

- هیپوکلسمی باعث تحریک ترشح هورمون پاراتیروئید (PTH) می‌شود که به نوبه خود، باعث تقویت تبدیل 25-(OH)-D به $1,25(OH)_2$-D توسط فعال‌کردن α_1 - هیدروکسیلاز می‌شود.
- هیپوفسفاتمی به طور مستقیم باعث فعال‌شدن α_1 - هیدروکسیلاز و در نتیجه تشکیل $1,25(OH)_2$-D را افزایش می‌دهد.
- در یک حلقه فیدبک، سطوح افزایش یافته $1,25$-$(OH)_2$-D باعث تنظیم کاهشی تولید این متابولیت توسط مهار عملکرد α_1 هیدروکسیلاز می‌شود.

عملکردها. $1,25(OH)_2$-D همانند رتینوئیدها و هورمون‌های استروئیدی از طریق اتصال به گیرندهٔ هسته‌ای با تمایل بالا عمل می‌کند که به نوبه خود به توالی‌های تنظیمی DNA متصل شده و باعث القاء رونویسی ژن‌های هدف ویژه می‌شود. گیرنده‌های $1,25$-$(OH)_2$-D در اغلب سلول‌های هسته‌دار بدن وجود دارند و در صورت فعال‌شدن بیان ژن‌هایی را القا می‌کنند که باعث اعمال بیولوژیک مختلفی می‌شود. اعمالی که در نگهداری سطوح کلسیم و فسفر پلاسما دخالت دارند، بهتر شناخته شده‌اند که شامل عملکرد بر روده‌ها، استخوان‌ها و کلیه‌ها می‌باشد (شکل ۲۱-۷).

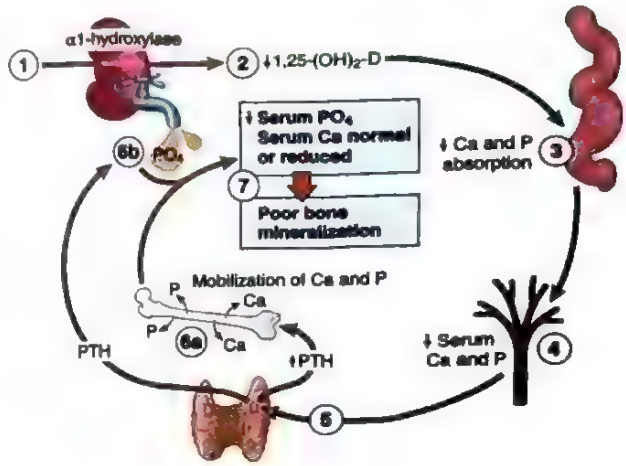
عملکرد اصلی ۱ و ۲۵ دی‌هیدروکسی ویتامین D بر هومئوستاز کلسیم و فسفر به صورت زیر است:

- باعث تحریک جذب روده‌ای کلسیم از طریق تنظیم افزایشی انتقال کلسیم در انتروسیت‌ها می‌گردد.
- باعث تحریک بازجذب کلسیم در توبول‌های دیستال کلیه از طریق افزایش بیان پروتئین‌های مؤثر در برداشت کلسیم (مثل پمپ کلسیم غشاء پلاسمایی، کانال اپی‌تلیالی کلسیم)، تجمع داخل سلولی (مثل کالبیندین) و انتقال قاعده‌ای- جانبی می‌شود.
- تنظیم ساخت PTH توسط سلول‌های chief: افزایش سطح سرمی $1,25(OH)_2D$ باعث کاهش ترجمه ژن PTH می‌شود.
- معدنی‌شدن و بازجذب استخوان. ویتامین D برای معدنی‌شدن ماتریکس استخوانی و غضروف اپی‌فیزی در طی ساخت استخوان‌های پهن و دراز مورد نیاز است. این رویداد از طریق تنظیم افزایشی لیگاند RANK بر روی استئوبلاست‌ها رخ می‌دهد، که گیرنده‌های RANK را بر روی پیش‌سازهای استئوکلاست‌ها فعال می‌کند. فعال‌شدن RANK سیگنال‌هایی تولید می‌کند که تمایز استئوکلاست و فعالیت‌های جذبی استخوان را افزایش می‌دهند (فصل ۱۹).

البته، اثرات ویتامین D روی استخوان به سطح پلاسمایی کلسیم وابسته است: از یک طرف، در موارد هیپوکلسمی، $1,25(OH)_2$-D همراه با PTH بازجذب کلسیم و فسفر از استخوان را جهت حفظ سطوح خونی افزایش می‌دهد. از طرف دیگر، در وضعیت سطح کلسیم طبیعی، ویتامین D جهت رسوب کلسیم در غضروف اپی‌فیزی و ماتریکس استئوئید مورد نیاز است.

حالت‌های کمبود. کمبود ویتامین D، راشی‌تیسم[1] در کودکان در حال رشد و استئومالاسی در بالغین ایجاد می‌کند: این بیماری‌های اسکلتی در سراسر جهان توزیع شده‌اند. آنها ممکن است در اثر رژیم غذایی ناقص از نظر کلسیم و ویتامین D یا مهم‌تر از آن، تماس کم با نور خورشید باشند. عدم تماس کافی با نور خورشید در ساکنین مناطق مرتفع شمالی بیش از همه شایع است ولی می‌تواند در ساکنین سایر مناطقی که پوست آنها تقریباً به طور کامل توسط لباس یا کرم ضد آفتاب پوشانده شده و همچنین در کودکان متولد شده از مادرانی که به دلیل حاملگی‌های مکرر و به دنبال آن شیردهی و به دلیل کمبود ویتامین D در شیر مادر دچار کمبود ویتامین D شده‌اند رخ دهد. کمبود ویتامین D می‌تواند از طریق رژیم حاوی روغن ماهی زیاد یا مکمل جبران شود. سایر علل کمتر شایع راشی‌تیسم و استئومالاسی عبارتند از: اختلالات کلیوی که منجر به کاهش ساخت $1,25(OH)_2$-D یا تخلیه فسفات می‌گردند و اختلالات سوءجذب. هر چند که راشی‌تیسم و استئومالاسی در خارج از گروه‌های پرخطر، به ندرت اتفاق می‌افتد، اشکال خفیف‌تر کمبود ویتامین D منجر به از دست‌رفتن استخوان و شکستگی‌های هیپ می‌گردد که در افراد مسن، نسبتاً شایع است. مطالعاتی همچنین مطرح نموده‌اند که ویتامین D ممکن است برای جلوگیری از دمینرالیزاسیون استخوان‌ها اهمیت داشته باشد. به نظر می‌رسد گونه‌های ژنتیکی خاصی از گیرنده ویتامین D، با از دست‌رفتن پیشروندهٔ مواد معدنی استخوان بر اثر افزایش سن و اشکال خاصی از استئوپروز خانوادگی ارتباط داشته باشد (فصل ۱۹).

1- Rickets



شکل ۲۱-۷. کمبود ویتامین D. سوبسترای ناکافی ۱) برای هیدروکسیلاز کلیوی منجر به کمبود $1,25(OH)_2D$ می‌شود. ۲) و کاهش جذب کلسیم و فسفر از روده، ۳) کاهش سطح سرمی کلسیم و فسفر، ۴) هایپوکلسمی غدهٔ پاراتیروئید را فعال می‌کند، ۵) باعث حرکت و خروج کلسیم و فسفر از استخوان می‌شود. 6a) به طور همزمان هورمون پاراتیروئید (PTH) ترشح فسفر از ادرار را تحریک می‌کند. 6b) تجمع کلسیم. به دنبال این موارد سطح کلسیم سرم طبیعی یا نزدیک طبیعی است، ولی فسفر پایین بوده و بنابراین معدنی‌شدن مختل است (۷).

کمبود ویتامین D باعث هیپوکلسمی می‌شود. زمانی که هیپوکلسمی رخ داد، به نوبه خود، تولید PTH افزایش می‌یابد که باعث موارد زیر می‌شود: ۱) α_1 - هیدروکسیلاز کلیوی را فعال می‌کند و بدین ترتیب میزان ویتامین D فعال و جذب کلسیم را افزایش می‌دهد، ۲) کلسیم را از استخوان حرکت می‌دهد، ۳) دفع کلیوی کلسیم را کاهش می‌دهد، ۴) دفع کلیوی فسفات را افزایش می‌دهد. بنابراین سطح سرمی کلسیم به حد نزدیک به طبیعی برگردانده می‌شود، امّا هیپوفسفاتمی ادامه می‌یابد، بنابراین معدنی‌شدن استخوان‌ها مختل شده و یا بازگردش زیاد استخوان وجود دارد.

اختلال اصلی در هر دو بیماری استئومالاسی و راشی‌تیسم در افزایش میزان استخوان بدون ماتریکس معدنی شده است. درک تغییرات ریخت‌شناسی در راشی‌تیسم و استئومالاسی با مروری خلاصه بر تکامل و حفظ طبیعی استخوان‌ها آسان‌تر می‌شود. تکامل استخوان‌های مسطح موجود در اسکلت نیازمند استخوانی‌شدن درون غشایی[1] است، در حالی که تشکیل استخوان‌های بلند توبولر، از طریق استخوانی‌شدن داخل غضروفی[2] پیش می‌رود. در تشکیل درون غشایی استخوان، سلول‌های مزانشیمی مستقیماً به استئوبلاست‌ها تمایز پیدا می‌کنند که ماتریکس استئویید کلاژن‌دار که کلسیم روی آن رسوب می‌کند را می‌سازند. برعکس، در استخوانی‌شدن داخل غضروفی، غضروف در حال رشد موجود در صفحات اپی‌فیزی، به صورت موقت معدنی می‌شود و سپس به صورت پیشرونده جذب شده و توسط ماتریکس استئوئید جایگزین می‌شود که خود دچار معدنی‌شدن می‌گردد تا استخوان را بسازد (شکل ۲۲.A-۷).

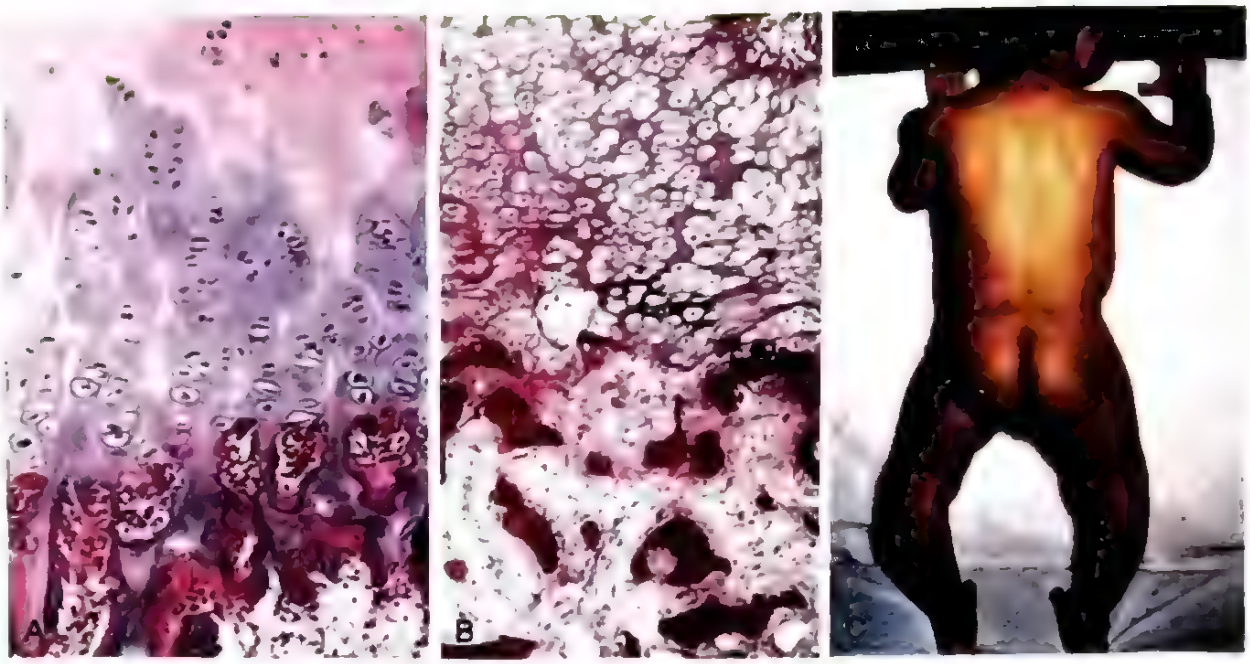
در استخوان‌های در حال رشد کودکان دچار راشی‌تیسم، هیپوکلسمی باعث کلسیفیکاسیون ناکافی و موقت صفحهٔ اپی‌فیزی شده و در نتیجه رشد داخل غضروفی استخوان مختل می‌گردد. توالی زیر در راشی‌تیسم دیده می‌شود:

- رشد بیش از حد غضروف اپی‌فیزی در اثر کلسیفیکاسیون موقتی ناکافی و نارسایی سلول‌های غضروفی در بلوغ و جداشدن از یکدیگر.
- باقی‌ماندن توده‌های بدشکل و نامنظم غضروفی که بسیاری از آنها به داخل حفره مغز استخوان برجسته شده‌اند.
- رسوب ماتریکس استئوئید بر روی بقایای غضروفی که به مقدار ناکافی معدنی شده‌اند.
- از هم گسیختگی در جایگزینی منظم غضروف، توسط ماتریکس استئوئید همراه با بزرگ‌شدن و گسترش جانبی محل اتصال استخوان و غضروف (شکل ۲۲.B-۷).
- رشد بیش از حد و غیرطبیعی مویرگ‌ها و فیبروبلاست‌ها در استخوان سازمان نیافته، که از شکستگی‌های بسیار ریز و استخوان ضعیف و خوب شکل نگرفته، ناشی می‌شود.
- بدشکل‌شدن استخوان‌بندی، در اثر از دست‌رفتن استحکام ساختاری در استخوان‌های در حال تکامل

ریخت‌شناسی

تغییرات اسکلتی ظاهری به شدت فرایند راشی‌تیسمی، مدت آن و (به خصوص) به فشارهایی که به هر یک از استخوان‌ها وارد می‌شود، بستگی دارد. در طی مرحله‌ای از شیرخوارگی که کودک هنوز راه نمی‌رود، سر و قفسهٔ سینه بیشترین فشار را تحمل می‌کنند. استخوان‌های نرم شده پس‌سر ممکن است مسطح شوند و استخوان‌های آهیانه‌ای می‌توانند در اثر فشار به داخل خم شوند که با برداشتن فشار، بازگشت

1- Intramembranous ossification
2- Endochondral ossification



شکل ۲۲-۷. راشی‌تیسم. A. محل اتصال دنده‌ای غضروفی طبیعی در یک کودک کم سن، به تشکیل نردبانی شکل[1] غضروف و تبدیل منظم غضروف به استخوان جدید توجه کنید. B. محل اتصال دنده‌ای غضروفی در راشی‌تیسم که در آن غضروف نردبانی شکل وجود ندارد. ترابکول‌های پررنگتر، استخوان خوب شکل گرفته هستند؛ ترابکول‌های کم‌رنگ‌تر، از استئوئید کلسیفیه نشده تشکیل شده‌اند. C. به‌کمانی‌شدن پاها، در نتیجهٔ ساخت استخوان با معدنی شدن ضعیف، در یک کودک دچار راشی‌تیسم توجه کنید.

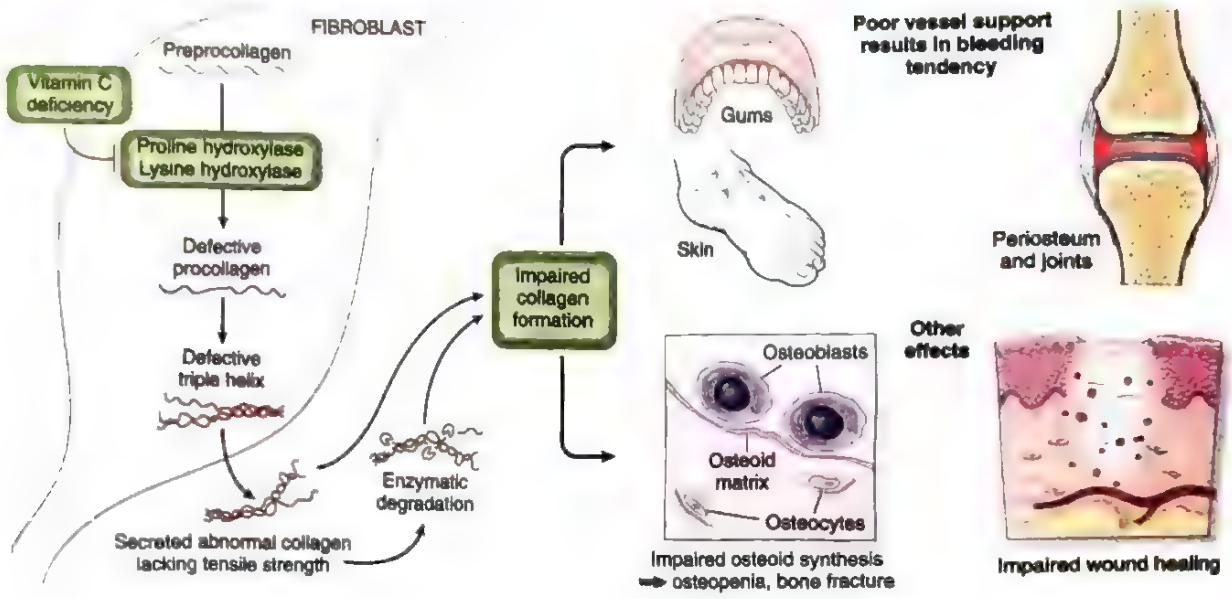
الاستیکی استخوان‌ها را در موقعیت‌های اصلی خود قرار می‌دهد (کرانیوتابس[2]). افزایش استئوئید باعث ایجاد برجستگی در پیشانی[3] و ظاهر چهار گوش سر می‌شود. بدشکل شدن قفسه سینه، در اثر رشد بیش از حد غضروف یا بافت استئوئید در محل اتصال دنده‌ای غضروفی است که باعث ایجاد "ندول‌های مشخص در این ناحیه" می‌شود. نواحی ضعیف شده متافیزی دنده‌ها، که در معرض کشش ماهیچه‌های تنفسی قرار دارند، به سمت داخل خم می‌شوند که باعث برآمده‌شدن استرنوم می‌شود. کشش رو به داخل در لبهٔ دیافراگم باعث ایجاد **ناودان هاریسون**[4] می‌شود که حفره توراکس را در لبهٔ تحتانی قفسه سینه دور می‌زند. لگن ممکن است دچار بدشکلی شود. اگر کودکی که راه می‌رود، دچار راشی‌تیسم شود، احتمال دارد که مهره، لگن و استخوان‌های بلند اندام تحتانی دچار بدشکلی شوند که قابل توجه‌ترین نتایج آن **لوردوز کمری** و **کمانی‌شدن پاها**[5] است (شکل C,۲۲-۷).

در بالغین مبتلا به استئومالاسی، فقدان ویتامین D باعث اختلال در شکل‌گیری مجدد طبیعی استخوان که در سراسر عمر رخ می‌دهد، می‌شود. ماتریکس استئوئید تازه ساخته شده توسط استئوبلاست‌ها، به صورت ناکافی معدنی می‌شود و باعث تولید استئوئید دائمی بیش از حد می‌شود که مشخصهٔ استئومالاسی است. اگر چه حاشیهٔ استخوان‌ها درگیر نمی‌شود، استخوان ضعیف و مستعد شکستگی‌های ظاهری یا میکروسکوپی است که بیشتر از همه در جسم مهره‌ها و گردن استخوان فمور رخ می‌دهد. در بررسی بافت‌شناسی، استئوئید غیرمعدنی می‌تواند به صورت لایه ضخیمی از ماتریکس ائوزینوفیلیک دیده شود که در اطراف ترابکول‌هایی که به صورت طبیعی معدنی شده‌اند و بازوفیلیک‌تر هستند، قرار دارد.

ویتامین C (اسید آسکوربیک)

کمبود ویتامین C محلول در آب، باعث ایجاد اسکوروی[6] می‌شود که اصولاً با بیماری استخوانی در کودکان در حال رشد و خونریزی و اختلال در بهبودی زخم‌ها هم در بالغین

1- Palisade
2- Craniotabes
3- Frontal bossing
4- Harrison groove
5- Bowing of the legs
6- Scurvy



شکل ۲۳-۷. پیامدهای عمدهٔ تشکیل ناقص کلاژن ناشی از کمبود ویتامین C.

و هم در کودکان مشخص می‌شود. به ملوانان نیروی دریایی سلطنتی بریتانیا، لقب "Limeys" داده بودند، زیرا در اواخر قرن هجدهم، نیروی دریایی جهت جلوگیری از اسکوروی در طی اقامت طولانی ملوانان در دریا، مصرف لیموترش و آب لیمو را شروع کرده بود. در ۱۹۳۲ اسید آسکوربیک شناسایی و ساخته شد. برخلاف ویتامین D، اسید آسکوربیک در انسان‌ها به صورت درون‌زاد ساخته نمی‌شود و بنابراین ما کاملاً برای تأمین آن به رژیم غذایی وابسته هستیم. اسید آسکوربیک در شیر و برخی فرآورده‌های حیوانی (جگر، ماهی) وجود دارد و در برخی انواع میوه‌ها و سبزی‌ها فراوان است. همهٔ رژیم‌های غذایی، به جز برخی از رژیم‌های غذایی بسیار محدود شده، مقادیر کافی از ویتامین C را فراهم می‌کنند.

عملکرد. اسید آسکوربیک در چندین مسیر بیوسنتتیک از طریق تسریع هیدروکسیلاسیون و واکنش‌های آمیداسیون عمل می‌کند. عملکردی از ویتامین C که بهتر از همه شناخته شده است، فعال‌کردن پرولیل و لیزیل هیدروکسیلازها از پیش‌سازهای غیرفعال آنهاست که هیدروکسیلاسیون پروکلاژن را امکان‌پذیر می‌سازد. پروکلاژنی که به اندازه کافی هیدروکسیله نشده، نمی‌تواند شکل فضایی پایدار مارپیچی به دست آورد یا به اندازهٔ کافی اتصالات جانبی برقرار کند، بنابراین به خوبی از فیبروبلاست‌ها ترشح نمی‌شود. آن مولکول‌هایی که ترشح می‌شوند، فاقد استحکام کششی بوده، محلول‌تر و در برابر تجزیهٔ آنزیمی مستعدتر هستند. کلاژن که در حالت طبیعی بیشترین محتوای هیدروکسی پرولین را دارد، بیشتر از همه تحت تأثیر قرار می‌گیرد، به ویژه در عروق خونی، که این مورد عامل اصلی استعداد خونریزی در اسکوروی است. علاوه بر این، کمبود ویتامین C، ساخت پلی‌پپتیدهای کلاژنی را مهار می‌نماید که مستقل از اثرات ویتامین C بر هیدروکسیلاسیون پرولین می‌باشد. ویتامین C خواص آنتی‌اکسیدانی هم دارد. این خواص شامل توانایی در پاکسازی رادیکال‌های آزاد به طور مستقیم و شرکت در واکنش‌های متابولیکی است که شکل آنتی‌اکسیدانی ویتامین E را بازسازی می‌کنند.

حالت‌های کمبود. نتایج کمبود ویتامین C در **شکل ۲۳-۷** نشان داده شده است. به علت فراوانی اسید آسکوربیک در غذاها، اسکوروی دیگر یک مشکل جهانی نیست. این بیماری گاهی در جمعیت‌های مرفه، به صورت یک کمبود ثانویه دیده می‌شود، به خصوص در بین افراد سالخورده، افرادی که به تنهایی زندگی می‌کنند و الکلی‌های مزمن، که همگی گروه‌هایی هستند که اغلب الگوهای تغذیه‌ای ناکافی و نامناسبی دارند. گاهی، اسکوروی در بیمارانی که تحت دیالیز صفاقی و همودیالیز قرار می‌گیرند و در بین افرادی که از رژیم غذایی عجیب و غریب پیروی می‌کنند، تظاهر می‌کند.

سمیت. عقیده رایج مبنی بر این که دوزهای بسیار زیاد ویتامین C در برابر سرماخوردگی محافظت‌کننده است یا حداقل

جدول ۹-۷. ویتامین‌ها: عملکردهای اصلی و سندرم‌های کمبود آنها

ویتامین	عملکرد	سندرم‌های کمبود
محلول در چربی		
ویتامین A	جزئی از رنگدانهٔ بینایی	شب کوری، خشکی چشم، کوری
	حفظ اپی‌تلیوم تخصصی شده	متاپلازی سنگفرشی
	حفظ مقاومت در برابر عفونت	حساسیت به عفونت، مخصوصاً سرخک
ویتامین D	تسهیل جذب روده‌ای کلسیم و فسفر و معدنی‌شدن استخوان	راشی‌تیسم در کودکان استئومالاسی در بالغین.
ویتامین E	آنتی‌اکسیدان اصلی، پاکسازی رادیکال‌های آزاد	دژنراسیون نخاعی - مخچه‌ای، آنمی همولیتیک در نوزادان نارس
ویتامین K	کوفاکتور کربوکسیلاسیون کبدی مواد پیش‌انعقادی، فاکتور II (پروترومبین)، VII، IX و X، پروتئین C و S	بیماری‌های خونریزی‌دهنده
محلول در آب		
ویتامین B_1 (تیامین)	به عنوان پیروفسفات، کوآنزیم واکنش‌های دکربوکسیلاسیون است.	بری‌بری خشک و مرطوب، سندرم ورنیکه، سندرم کورساکوف
ویتامین B_2 (ریبوفلاوین)	به کوآنزیم فلاوین مونونوکلئوتید و فلاوین آدنین دی‌نوکلئوتید تبدیل می‌شود، کوفاکتور برای بسیاری از آنزیم‌ها در متابولیسم واسطه‌ای	شیلوز، استوماتیت، گلوسیت، درماتیت، واسکولاریزاسیون قرنیه
نیاسین	جزئی از نیکوتین آمید آدنین دی‌نوکلئوتید (NAD) و NAD فسفات، دخیل در واکنش‌های اکسیداسیون - احیای (redox) مختلف	پلاگر - سه D: دمانس، درماتیت، اسهال
ویتامین B_6 (پیریدوکسین)	مشتقاتش به عنوان کوآنزیم در بسیاری از واکنش‌های واسطه‌ای دخالت دارند.	شیلوز، گلوسیت، درماتیت، نوروپاتی محیطی
ویتامین B_{12}*	جهت متابولیسم طبیعی فولات و سنتز DNA مورد نیاز است. تداوم میلینیزه‌شدن مسیرهای طناب نخاعی	بیماری سیستمیک ترکیبی (آنمی مگالوبلاستیک و دژنراسیون مسیرهای خلفی جانبی طناب نخاعی)
ویتامین C	در بسیاری از واکنش‌های اکسیداسیون و احیا و نیز در هیدروکسیلاسیون کلاژن، دخالت دارد.	اسکوروی
فولات*	جهت انتقال و استفاده از واحدهای یک کربنی در سنتز DNA ضروری است.	آنمی مگالوبلاستیک، نقایص لولهٔ عصبی
اسید پانتوتنیک	جزئی از کوآنزیم A	هیچ سندرم غیر آزمایشگاهی شناسایی نشده است.
بیوتین	کوفاکتور در واکنش‌های کربوکسیلاسیون	سندرم بالینی کاملاً مشخصی وجود ندارد.

* فصل ۱۲ را نیز ملاحظه کنید.

علایم را کاهش می‌دهد، با مطالعات بالینی کنترل شده ثابت نشده است. این بهبودی خفیف که ممکن است تجربه شود، احتمالاً به خاطر اثرات آنتی‌هیستامینی خفیف اسید آسکوربیک است. مقادیر بیش از حد ویتامین C به سرعت در ادرار دفع می‌شود، امّا گاهی باعث دفع اسید اوریک در ادرار[1] و افزایش جذب آهن، و احتمالاً اضافه بار آهن[2] می‌شود.

1- Uricosuria

2- Iron overload

جدول ۱۰-۷. عناصر کمیاب انتخاب شده و سندرم‌های کمبود

عنصر	عملکرد	اساس کمبود	نماهای بالینی
روی	جزء آنزیم‌ها، عمدتاً اکسیدازها	تأمین ناکافی در رژیم‌های غذایی صناعی	بی‌اشتهایی و اسهال
		تداخل در جذب آن توسط سایر عناصر غذایی	کندی رشد در کودکان
			عملکرد ذهنی ضعیف
			اختلال در بهبود زخم و سیستم ایمنی
			اختلال دید شبانه
			ناباروری
		خطای مادرزادی متابولیسم	بثورات دور چشم‌ها، دهان، بینی و مقعد که به آن *آکرودرماتیت انتروپاتیکا* می‌گویند
آهن	جزء ضروری هموگلوبین و تعدادی از متالوآنزیم‌های حاوی آهن	رژیم غذایی ناکافی	کم‌خونی هیپوکرومیک میکروسیتیک
		از دست‌رفتن مزمن خون	
ید	جزء هورمون تیروئید	تأمین ناکافی در غذا و آب	گواتر و هیپوتیروئیدیسم
مس	جزء سیتوکروم اکسیداز C، دوپامین β- هیدروکسیلاز، تیروزیناز، و لیزیل اکسیداز (دخیل در اتصال متقاطع کلاژن)	تأمین ناکافی در رژیم صناعی	ضعف عضلانی
		تداخل در جذب	اختلالات عصبی
			اتصال متقاطع غیرطبیعی کلاژن
فلوراید	جایگزین کلسیم طی معدنی‌شدن مجدد دندان می‌شود، ایجاد فلوروآپاتیت که مقاومت بیشتری به اسیدها دارد.	دریافت ناکافی در خاک و آب	پوسیدگی‌های دندان
		مصرف مکمل ناکافی	
سلنیم	جزء GSH پراکسیداز آنتی‌اکسیدان همراه با ویتامین E	میزان ناکافی در خاک و آب	میوپاتی، کاردیومیوپاتی (بیماری کشان)

ویتامین‌های دیگر و برخی مواد معدنی ضروری به صورت مختصر در جداول ۹-۷ و ۱۰-۷ فهرست شده‌اند. اسید فولیک و ویتامین B_{12} در فصل ۱۰ بحث شده‌اند.

چاقی

چاقی و افزایش وزن بدن با بروز افزایش یافته چندین بیماری مهم انسان‌ها شامل دیابت نوع ۲، دیس‌لیپیدمی، بیماری قلبی عروقی، هیپرتانسیون و سرطان مرتبط می‌باشند. شدت این همراهی نه تنها به میزان چربی اضافه بلکه با توزیع آن نیز مرتبط است. چاقی مرکزی یا احشایی که در آن چربی اضافه در تنه و حفرهٔ شکمی تجمع می‌یابد (مزانتر و اطراف احشاء) با خطر بسیار بیشتری برای بیماری‌های متعدد نسبت به تجمع چربی زیرجلدی همراه است.

از آنجایی که وزن به صورت همگام با قد فرد تغییر می‌یابد، یک واحد متریک به نام شاخص تودهٔ بدن (BMI) برای ارزیابی اولیه سلامت فرد استفاده می‌شود. BMI به صورت زیر محاسبه می‌شود:

$$BMI=\frac{\text{وزن برحسب کیلوگرم}}{(\text{قد برحسب متر})^2}=\frac{kg}{m^2}$$

BMI[1] بین $۱۸/۵-۲۵kg/m^2$ طبیعی در نظر گرفته می‌شود، البته برحسب کشور و نوع جمعیت تغییراتی وجود دارد. در حالی که BMI بین $۲۵-۳۰kg/m^2$ به عنوان اضافه وزن و BMI بیشتر از $۳۰kg/m^2$ چاقی شناخته می‌شود. به طور معمول توافق وجود دارد که BMI بیشتر از $۳۰kg/m^2$ خطری برای سلامتی به حساب می‌آید. از آنجایی که وزن بدن شامل وزن کل است (استخوان، عضله، چربی)، BMI بیانگر توزیع چربی در بدن نیست. یک فرد ورزشکار یا درصد چربی پایین در بدن ممکن است BMI بالا داشته باشد و یک فرد با میزان عضله کم ممکن است BMI طبیعی داشته باشد. معیارهای دیگر مثل

1- Body mass index

اندازهٔ دور بدن، باید با BMI هم‌زمان برای تأیید تشخیص چاقی در نظر گرفته شود. در اینجا لغت چاقی هم برای چاقی حقیقی و هم اضافه وزن بکار می‌رود، مگر اینکه قید دیگری صورت گرفته باشد.

چاقی یک مشکل بهداشتی جهانی عمده در کشورهای با درآمد بالاتر است و در کشورهای کم درآمد یک مشکل بهداشتی در حال گسترش است. در ایالات متحده چاقی به میزان اپیدمی رسیده است. شیوع چاقی از ۱۳٪ به ۳۴٪ در طی سال‌های ۱۹۶۰ تا ۲۰۰۸ رسید، و در سال ۲۰۱۸، ۴۲٪ از آمریکایی‌هایی بین ۲۰ تا ۷۵ سال از چاقی رنج برده‌اند و این میزان در کودکان و نوجوانان ۱۹/۳٪ بوده است. سازمان بهداشت جهانی در سال ۲۰۱۶ میزان چاقی در بزرگسالان را ۶۵۰ میلیون نفر برآیند کرده است. علت این اپیدمی پیچیده است ولی بدون شک با تغییرات اجتماعی در رژیم غذایی و سطح فعالیت فیزیکی مرتبط است.

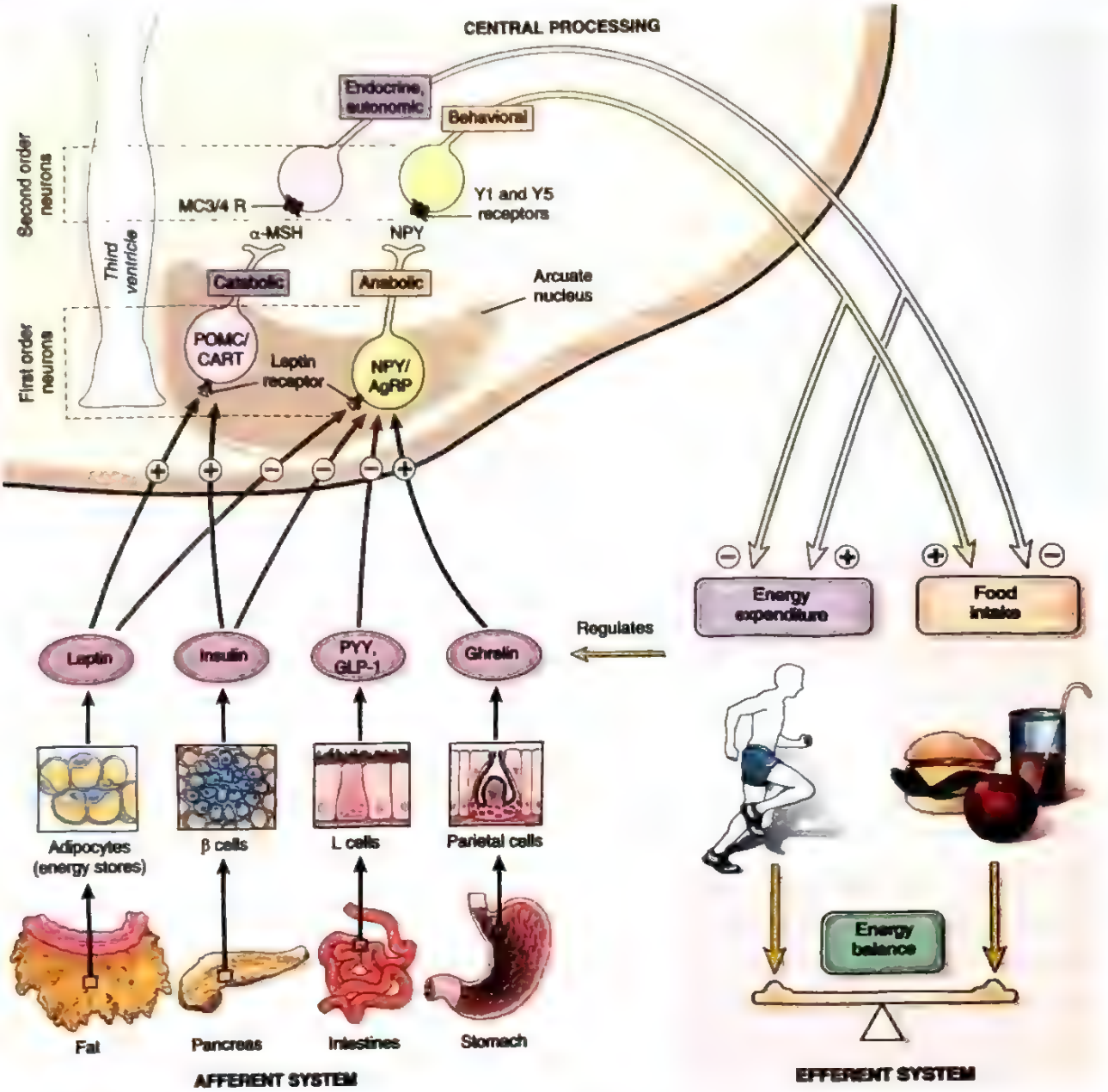
علت چاقی پیچیده و به طور کامل درک نشده است. علل مؤثر شامل شامل عوامل ژنتیکی، محیطی و روانشناختی هستند. با این حال، به طور ساده چاقی، اختلالی در تعادل انرژی است. دو طرف معادلهٔ انرژی یعنی دریافت و مصرف به صورتی ظریف توسط مکانیسم‌های عصبی و هورمونی تنظیم می‌شوند و بنابراین وزن بدن برای سال‌های زیادی در محدوده‌ای باریک حفظ می‌شود. مشخص است که این تعادل دقیق توسط یک نقطهٔ تنظیم درونی یا "لیپوستات[1]" که می‌تواند مقدار انرژی ذخیره شده (بافت چربی) را حس کند و به صورت متناسبی مصرف غذا و نیز مصرف انرژی را تنظیم کند، انجام می‌شود. چندین "ژن چاقی" شناخته شده‌اند. همان‌گونه که انتظار می‌رود، آنها عناصر مولکولی مربوطبه سیستم فیزیولوژیکی که تنظیم‌کننده تعادل انرژی است را کد می‌کنند. ژن *LEP* و محصول آن "لپتین[2]" بازیگری کلیدی در هومئوستاز انرژی است. این عضو منحصر به فرد خانوادهٔ سیتوکاین‌ها توسط سلول‌های چربی ترشح می‌شود و دو سمت معادله انرژی (دریافت غذا و مصرف انرژی) را تنظیم می‌کند. همان طور که در مطلب زیر بحث شده، اثر خالص لپتین کاهش دریافت غذا و افزایش مصرف انرژی می‌باشد.

مکانیسم‌های عصبی - هورمونی کنترل‌کنندهٔ تعادل انرژی و وزن بدن **(شکل ۲۴-۷)**. به صورت ساده، به سه جزء محیطی یا آوران، سیستم پردازش مرکزی و سیستم وابران تقسیم می‌شوند:

- **سیستم آوران یا محیطی** پیام‌هایی را از مناطق مختلف تولید می‌کند. اجزای اصلی آن پپتین تولید شده توسط سلول‌های چربی، گرلین تولید شده در معده، پپتید YY (PYY) و پپتید شبه گلوکاگون ۱ (GLP-1) از منشأ ایلئوم و کولون و همچنین انسولین از پانکراس هستند. سیستم‌های آوران پیام‌هایی را به سیستم پردازشگر مرکزی در مغز ارسال می‌کنند.
- **سیستم پردازشگر مرکزی** در هسته قوسی هیپوتالاموسی قرار دارد، جایی که سیگنال‌های نوروهومورال محیطی برای تولید سیگنال وابران یکی می‌شوند و توسط یک جفت نورون ردهٔ اول منتقل می‌شوند: ۱) پرواپیوملانوکورتین، POMC (proopiomelanocortin) و CART (cocaine and amphetamine regulated transcript) و ۲) NPY (نوروپپتید Y) و AgRP (پپتید وابسته به Agoti). نورون‌های ردهٔ اول با یک جفت نورون‌های ردهٔ دوم مرتبط هستند. ۱) نورون‌هایی که گیرنده‌های ۳ و ۴ هورمون محرک آلفاملانوکورتین (α-MSH) را حمل می‌کنند (MC3/4R) و سیگنال‌های نورون‌های رده اول POMC/CART را دریافت می‌کنند و ۲) نورون‌هایی که حامل گیرنده‌های Y1 و Y5 هستند و سیگنال‌های نورون‌های رده اول NPY/AgRP را دریافت می‌کنند.
- **سیستم وابران** شامل سیگنال‌های تولیدی نورون‌های رده دوم است و در دو مسیر کاتابولیک (پایین دست MC3/4R) و آنابولیک (پایین دست Y1 و Y5) عمل می‌کند و در نتیجه دریافت غذا و مصرف کالری را کنترل می‌نماید. به علاه، در این مسیرها (داخل هیپوتالاموس) هسته‌های هیپوتالاموس همچنین با مراکز مغز قدامی و مغز میانی که کنترل سیستم عصبی خودکار را بر عهده دارند ارتباط برقرار می‌کنند.

با این پیش‌زمینه از سازمان‌دهی مراکز هیپوتالاموس برای تعادل انرژی، می‌توانیم دربارهٔ عملکرد این سیستم بحث کنیم. نورون‌های POMC/CART نورون‌های وابران افزایش مصرف انرژی و کاهش وزن را از طریق تحریک تولید مولکول‌هایی مثل هورمون محرکه ملانوسیتی آلفا (MSH) فعال می‌کنند و موجب کاهش دریافت غذا می‌شوند (اثر ایجاد بی‌اشتهایی). MSH از

1- Lipostat 2- Leptin



شکل ۲۴-۷. چرخهٔ تنظیم تعادل انرژی. در صورت ذخیره انرژی کافی در بافت چربی و تغذیه خوب فرد، سیگنال‌های آوران ایجاد چاقی (انسولین، لپتین، گرلین، پپتید YY) به واحدهای پردازش عصبی مرکزی در هیپوتالاموس فرستاده می‌شود. در اینجا، سیگنال‌های چاقی، چرخهٔ آنابولیک را مهار کرده و چرخهٔ کاتابولیک را فعال می‌کنند. سپس بازوهای اجرایی این چرخهٔ مرکزی با مهار دریافت غذا و پیشبرد مصرف انرژی، تعادل انرژی را تحت تأثیر قرار می‌دهند. این امر، به نوبه خود، ذخایر انرژی را کاهش داده و سیگنال‌های پیش‌ساز چاقی از بین می‌روند. برعکس، در صورتی که ذخایر انرژی کم باشد، چرخه‌های آنابولیک در دسترس بر چرخه‌های کاتابولیک غلبه می‌یابند، تا ذخایر انرژی به صورت بافت چربی تشکیل شوند. MC3/4R: گیرنده ملانوکورتین ۳ و ۴، AgRP: پپتید وابسته به Agouti، α-MSH: هورمون محرکه ملانوسیتی α، CART: رونوشت تنظیم شده توسط کوکاین و آمفتامین؛ GLP-1: پپتید شبه گلوکاگون ۱، NPY: نوروپپتید Y، POMC: پروآپیوملانوکورتین، PYY: پپتید YY.

طریق MC4R عمل می‌کند. برخلاف آن، نورون‌های NPY/AgPR نورون‌های وابران محرک دریافت غذا را فعال می‌کنند (اثر اشتهازایی) و باعث افزایش وزن می‌شوند. سیگنال‌هایی که توسط اعصاب وابران منتقل می‌شوند هم‌چنین با مراکز مغز قدامی و میانی مرتبط هستند تا سیستم اعصاب اتونوم را کنترل کنند. به زبان ساده، نورون‌های NPY/AgRP ممکن

است به عنوان پدال گاز برای اشتها عمل کنند، در حالی که نورون‌های POMC/CART مانند پدال ترمز هستند. عملکرد منظم این دو پدال هومئوستاز انرژی را ثابت نگه می‌دارد.

در مطالب بعدی دو عضو مهم سیستم آوران که اشتها و سیری را تنظیم می‌کند بحث می‌شود: لپتین، هورمون‌های روده و آدیپونکتین، هورمون دیگری که توسط سلول‌های چربی تولید می‌شود.

لپتین

لپتین به وسیله سلول‌های چربی ترشح می‌شود و خروجی آن به وسیله کفایت ذخایر چربی تنظیم می‌شود. BMI و ذخایر چربی بدن مستقیماً با ترشح لپتین ارتباط دارند. اگر بافت چربی فراوان باشد، ترشح لپتین تحریک می‌شود و این هورمون از سد خونی- مغزی عبور کرده به هیپوتالاموس منتقل می‌شود، جایی که دریافت غذا را با تحریک نورون‌های POMC/CART و مهار نورون‌های NPY/AgRP کاهش می‌دهد. توالی مخالف حوادث، زمانی رخ می‌دهد که ذخایر چربی بدن ناکافی باشد: ترشح لپتین کاهش می‌یابد و دریافت غذا افزایش پیدا می‌کند. در افراد با وزن ثابت، فعالیت این مسیرها متعادل است. اگر فرد وزن از دست بدهد، از دست رفتن چربی در سلول‌های آدیپوسیت باعث کاهش سطح لپتین می‌گردد و باعث تحریک اشتها و کاهش مصرف انرژی می‌گردد.

لپتین همچنین مصرف انرژی را با افزایش فعالیت فیزیکی، مصرف انرژی و تولید گرما افزایش می‌دهد. اگرچه اثرات لپتین روی دریافت غذا و مصرف انرژی را می‌توان به راحتی در موش‌ها و انسانهای غیرچاق نشان داد، پاسخ بی‌اشتهایی‌زای لپتین در شرایط چاقی، علی‌رغم سطوح بالای لپتین در گردش، کند می‌شود. این مقاومت به لپتین در موش چاق، می‌تواند با تزریق داخل بطنی لپتین دور زده شود. با این حال، تزریق لپتین در افراد چاق، بر روی دریافت غذا و مصرف انرژی اثر نمی‌گذارد که این یافته شور و شوق اولیه در بین محققین برای درمان با لپتین، جهت مقابله با چاقی را از بین برده است.

در جوندگان و انسان‌ها، جهش‌های حذف عملکرد در اجزاء مسیر لپتین باعث چاقی شدید می‌شوند. موش‌های دارای جهش‌های غیرفعال‌کنندهٔ ژن لپتین یا گیرنده‌اش، به غذاخوردن ادامه داده و چاق می‌شوند. زیرا این موش‌ها قادر به حس کفایت ذخایر چربی نمی‌باشند و بنابراین طوری رفتار می‌کنند که انگار دچار تغذیه کمتر از حد طبیعی بوده‌اند. جهش‌های نادر در ژن لپتین یا گیرنده‌اش در انسان‌ها نیز، مانند موش‌ها، باعث چاقی بیش از حد می‌شود، جهش‌های در ژن گیرنده ملانوکورتین ۴ (*MC4R*) یافته شایع‌تری‌اند که در ۴ تا ۵ درصد از افراد دچار چاقی شدید وجود دارد. همان‌گونه که قبلاً اشاره شد، MSH پیام‌های سیری را به وسیله اتصال به این گیرنده ارسال می‌نماید. این صفات تک‌ژنی نشان‌دهندهٔ اهمیت این مسیرها در کنترل وزن بدن هستند و امکان دارد که نقایص خفیف اما شایع در این مسیرها در افراد چاق شناسایی گردد. در انتها باید توجه داشت که همانند لپتین، انسولین نیز پاسخ‌های بی‌اشتهایی‌زا اعمال می‌نماید. به هر حال، مکانیسم این اثر انسولین نامشخص است و اکثر شواهد مطرح کننده تقدم لپتین در تنظیم چاقی است.

ادیپونکتین[1]

ادیپونکتین که در بافت چربی تولید می‌شود یک «مولکول چربی‌سوز» نامیده شده است، زیرا آدیپونکتین اسیدهای چرب را برای متابولیسم اکسیداتیو به سمت عضله می‌برد. همچنین تولید گلوکز را در کبد کاهش داده، باعث افزایش در حساسیت به انسولین و حفاظت در برابر سندرم متابولیک می‌شود. علاوه بر اثرات متابولیک‌اش، ادیپونکتین اثرات ضد التهابی، ضد آتروژنیک، ضد تکثیری و حفاظت کننده قلبی دارد. سطوح سرمی آن در افراد چاق پایین‌تر از افراد لاغر است. این اثرات در مقاومت به انسولین همراه با چاقی، دیابت نوع ۲، بیماری کبد چرب غیرالکلی (فصل ۱۴) و احتمالاً افزایش خطر سرطان‌های خاصی دخیل است.

سایر واسطه‌ها

علاوه بر لپتین و آدیپونکتین، بافت چربی واسطه‌های دیگری مثل سیتوکین‌ها، کموکاین‌ها و هورمون‌های استروئیدی نیز تولید می‌کند که اجازه می‌دهد بافت چربی به عنوان تنظیم کننده بین متابولیسم لیپید، دریافت انرژی و پاسخ‌های التهابی نقش ایفا کند. افزایش تولید سایتوکاین‌ها و کموکاین‌ها توسط بافت چربی در چاقی، باعث وضعیت پیش‌التهابی مزمن می‌شود که با سطح بالای پروتئین C در گردش خون (CRP) مشخص می‌گردد. تعداد کلی سلول‌های چربی تا دورهٔ نوجوانی تثبیت می‌شود و در افرادی که در دوران کودکی چاق بوده‌اند بیشتر خواهد بود، که این خود دلیل دیگری

1- Adiponectin

برای نگرانی در مورد چاقی دوران کودکی می‌باشد. اگرچه در بزرگسالان در حدود ۱۰٪ سلول‌های چربی سالانه بازگردش می‌شود، تعداد سلول‌های چربی بدون توجه به تودهٔ بدنی فرد، ثابت خواهد بود.

دو نوع چربی وجود دارد: چربی سفید (WAT) و چربی قهوه‌ای (BAT). چربی قهوه‌ای عملکرد منحصربه فرد افزایش انرژی از طریق گرمازایی بدون لرزش را بر عهده دارد. چربی قهوه‌ای این عملکرد را از طریق آزادسازی انرژی از ذخایر انجام می‌دهد و انرژی را به گرما تبدیل می‌کند. چربی قهوه‌ای در نوزادان تازه متولد شده فراوان و عمدتاً در ناحیهٔ بین دو کتف و بالای ترقوه متمرکز است. مطالعات تصویربرداری اخیر نشان داده‌اند که مقداری چربی قهوه‌ای در نوجوانان و بالغین وجود دارد. امروزه تلاش‌ها جهت پیشبرد درمان‌هایی که میزان چربی قهوه‌ای را در بزرگسالان افزایش می‌دهد در حال انجام است. چربی قهوه‌ای در بزرگسالان یک مانور برای افزایش متابولیسم پایه و کاهش وزن است.

هورمون‌های دستگاه گوارش

هورمون‌های دستگاه گوارش، آغازکننده‌ها و پایان‌دهنده‌های با عملکرد سریع در غذاخوردن ارادی هستند. سر دستهٔ این هورمون‌ها گرلین و پپتید YY (PYY) و پپتید شبه گلوکاگون ۱ (GLP1) هستند. گرلین در معده و هسته قوسی هیپوتالاموس تولید می‌شود. گرلین دریافت غذا را افزایش می‌دهد و احتمالاً با تحریک نورون‌های NPY/AgRP در هیپوتالاموس عمل می‌کند. سطح گرلین به طور طبیعی قبل از غذا افزایش و ۱ تا ۲ ساعت بعد از آن کاهش می‌یابد، اما این کاهش در افراد چاق، تقلیل می‌یابد. سطوح گرلین در افراد چاق در مقایسه با آنهایی که لاغر هستند پایین‌تر است و با کاهش در چاقی، سطح گرلین افزایش می‌یابد.

PYY و GLP-1 از سلول‌های اندوکرین واقع در ایلئوم و کولون ترشح می‌شود. سطح پلاسمایی PYY و GLP-1 در گرسنگی پایین و مدت کوتاهی بعد از مصرف غذا افزایش می‌یابد. PYY و GLP-1، به صورت مرکزی با مهار نورون‌های NPY/AgRP در هیپوتالاموس عمل می‌کند و بنابراین دریافت غذا را کاهش می‌دهد. اخیراً آگونیست‌های گیرندهٔ GLP-1 در درمان بیماران انتخابی دچار چاقی و دیابت نوع ۲ مورد تأیید قرار گرفته‌اند. علاوه بر کاهش غذای دریافتی، سیگنال‌های گیرندهٔ GLP-1 تولید انسولین وابسته به گلوکز را تقویت می‌کند.

نقش میکروبیوم دستگاه گوارش

مجموعه قابل توجهی از مشاهدات روی موش‌ها مطرح می‌کنند که میکروبیوم دستگاه گوارش ممکن است در ایجاد چاقی دخیل باشد. در حمایت از این فرضیه، این یافته مطرح شده است که پروفایل‌های میکروبیوم دستگاه گوارش بین موش‌های به طور ژنتیکی چاق و بچه‌های لاغر آنها تفاوت می‌نماید. میکروبیوم در موش‌های به طور ژنتیکی چاق، نسبت به موش‌های لاغر می‌تواند انرژی بسیار بیشتری از غذا، برداشت نماید. کلونیزاسیون دستگاه گوارش موش‌های فاقد میکروب، به وسیله میکروب‌های دستگاه گوارش به دست آمده از موش‌های چاق (اما نه میکروب‌های موش‌های لاغر) با افزایش وزن بدن همراه است. ارتباط این الگوها به چاقی انسان‌ها امیدوارکننده است ولی نیاز به اثبات دارد. تفاوت‌هایی بین میکروبیوم روده در افراد چاق و لاغر گزارش شده است ولی واضح نیست که آیا این موضوع اثر علیتی دارد و یا صرفاً یک همراهی می‌باشد.

نتایج بالینی چاقی

چاقی، به خصوص چاقی مرکزی، با افزایش مرگ و میر با هر علت همراهی دارد و یک فاکتور خطر شناخته شده در تعدادی از بیماری‌ها شامل دیابت نوع ۲، بیماری قلبی عروقی و سرطان است. چاقی مرکزی هم‌چنین در مرکز گروهی از تغییرات شناخته شده تحت عنوان سندروم متابولیک قرار دارد، که با ناهنجاری‌های متابولیسم گلوکز و چربی به همراه افزایش فشارخون و وضعیت التهابی سیستمیک مشخص می‌شود. به نظر می‌رسد که التهاب ناشی از پاسخ اینفلامازوم به اسیدهای چرب آزاد و سطوح اضافی چربی‌ها در سلول‌ها و بافت باشد. اینفلامازوم به نوبه خود ترشح IL-1 را تحریک می‌کند که التهاب سیستمیک و مقاومت به انسولین را القا می‌نماید. ارتباطات زیر در خور توجه هستند:

- چاقی با مقاومت به انسولین و هیپرانسولینمی که ویژگی‌های مهم دیابت نوع ۲ هستند (فصل ۱۸) ارتباط دارد.
- مقاومت به انسولین و هایپرانسولینمی ممکن است از طریق افزایش فعالیت سیستم سمپاتیک و جذب کلیوی سدیم و ایجاد اختلال عملکرد اندوتلیوم، با فشارخون مرتبط با چاقی ارتباط داشته باشند.
- افراد چاق معمولاً هیپرتری‌گلیسریدمی و سطوح پایین کلسترول *HDL* دارند و این عوامل می‌توانند خطر بیماری شریان کرونری را افزایش دهند. باید بر این نکته

تأکید کرد که ارتباط بین چاقی و بیماری قلبی، ارتباط کاملاً مستقیمی نیست و این ارتباط ممکن است بیشتر مربوط به ارتباط بین دیابت و هیپرتانسیون باشد تا این که صرفاً مربوط به وزن باشد.

- بیماری کبد چرب غیرالکلی، معمولاً با چاقی و دیابت نوع ۲ همراهی دارد. این حالت می‌تواند به سمت فیبروز و سیروز نیز پیشرفت نماید (فصل ۱۴) و خطر سرطان کبد را افزایش دهد.
- کله‌لیتیاز[1] (سنگ کیسه صفرا) در افراد چاق شش برابر شایع‌تر از افراد لاغر است. مکانیسم آن عمدتاً ناشی از افزایش کلسترول کل بدن، افزایش بازگردش کلسترول و افزایش دفع صفراوی کلسترول در صفرا است که باعث مستعدشدن فرد به تشکیل سنگ‌های غنی از کلسترول در کیسهٔ صفرا می‌شود (فصل ۱۴).
- سندرم آپنه انسدادی خواب و نارسایی سمت راست قلب قویاً با چاقی ارتباط دارد. سندرم کاهش تهویه یک عارضهٔ اختلالات تنفسی در افراد بسیار چاق می‌باشد.
- چاقی چشمگیر، فرد را مستعد بیماری دژنراتیو مفصل (استئوآرتریت) می‌کند (فصل ۱۹). این شکل از آرتریت، که به صورت مشخص در افراد مسن‌تر رخ می‌دهد، تا حد زیادی به اثرات تجمعی پیری و فرسودگی بر روی مفصل، نسبت داده شده است. هر چه بار چربی بدن بیشتر باشد، با گذشت زمان ترومای بیشتری بر مفاصل وارد می‌شود.
- مارکرهای التهابی، مثل پروتئین واکنش‌دهنده *C* (*CRP*) و سایتوکاین‌های پیش‌التهابی مثل *TNF*، اغلب در افراد چاق و به خصوص در افراد دچار چاقی مرکزی بالا هستند. تصور می‌شود که التهاب مزمن ممکن است به بسیاری از عوارض چاقی مربوط باشد؛ شامل مقاومت به انسولین، ناهنجاری‌های متابولیکی، ترومبوز، بیماری قلبی عروقی و سرطان.

چاقی و سرطان. **بروز افزایش یافته سرطان‌های خاصی در افراد دچار اضافه وزن وجود دارد. این‌ها شامل سرطان‌های مری، تیروئید، کولون و کلیه در مردان و سرطان‌های مری، اندومتر، کیسه صفرا و کلیه در زنان می‌باشد.** هر چند که خطر سرطان مرتبط با چاقی ضعیف است ولی به علت شیوع بالای چاقی در جمعیت، چاقی تقریباً با ۴۰٪ تمام سرطان‌ها در ایالات متحده ارتباط دارد که تا حدودی در زنان بیشتر است. مکانیسم‌های زمینه‌ای ناشناخته‌اند و به نظر می‌رسد متعدد باشند.

- سطوح افزایش یافته انسولین. مقاومت به انسولین به هیپرانسولینمی منجر می‌شود که اثرات متعددی را شامل می‌شود که ممکن است به طور مستقیم یا غیرمستقیم در سرطان مشارکت نمایند. به عنوان مثال، هیپرانسولینمی باعث افزایش در سطوح فاکتور رشد شبه انسولین ۱ (IGF-1) می‌شود. IGF-1، یک میتوژن است و گیرندهٔ آن، IGFR-1، در بسیاری از سرطان‌های انسانی بیان شدیداً افزایش یافته دارد. IGFR-1 مسیرهای RAS و PI3K/AKT را فعال می‌نماید که رشد سلول‌های طبیعی و نئوپلاستیک (هر دو را) افزایش می‌دهند (فصل ۶).
- چاقی اثراتی روی هورمون‌های استروئیدی که رشد و تمایز سلولی را در پستان، رحم و سایر بافت‌ها تنظیم می‌نمایند، دارد. چاقی به طور خاص ساخت استروژن از پیش‌سازهای آندروژنی را افزایش می‌دهد، ساخت آندرژون در تخمدان‌ها و آدرنال‌ها را افزایش می‌دهد و در دسترس بودن استروژن در افراد چاق را، با مهار تولید گلبولین متصل شونده به هورمون جنسی (SHBG) در کبد، بهبود می‌بخشد.
- همان‌گونه که قبلاً اشاره شد، ترشح آدیپونکتین از بافت چربی در افراد چاق کاهش می‌یابد. آدیپونکتین تکثیر سلولی را مهار نموده و آپوپتوز را تقویت می‌نماید. در افراد چاق، این فعالیت‌های ضد نئوپلاستیک آدیپونکتین، ممکن است دچار اختلال گردد.
- وضعیت پیش‌التهابی که با چاقی همراه است، ممکن است به واسطه مکانیسم‌هایی که در فصل ۶ بحث شد، به خودی خود سرطان‌زا باشد.

رژیم غذایی و بیماری‌های سیستمیک

در حال حاضر، یکی از موضوعات بسیار مهم و مورد اختلاف، نقش رژیم غذایی در آتروژنز است. سؤال اصلی این است که آیا تغییر در رژیم غذایی به خصوص کاهش مصرف غذاهای غنی از کلسترول و چربی‌های حیوانی اشباع شده (مانند تخم‌مرغ، کره و گوشت گاو) می‌تواند سطح کلسترول سرم را کاهش داده و باعث جلوگیری یا به تعویق انداختن ایجاد آترواسکلروز (و بیماری کرونر قلب)، در آنهایی که هیچ سابقهٔ قبلی بیماری قلبی عروقی

1- Cholelithiasis

نداشته‌اند، شود. به این مسأله «پیشگیری اولیه» گفته می‌شود. ما برخی پاسخ‌ها (و نه همه آنها) را می‌دانیم. یک فرد بزرگسال معمولی در ایالات متحده، روزانه مقدار زیادی چربی و کلسترول مصرف می‌کند، طوری که نسبت اسیدهای چرب اشباع شده به اسیدهای چرب چندگانهٔ اشباع نشده حدود ۳ به ۱ می‌باشد. کاهش نسبت چربی‌های اشباع شده به چربی‌های اشباع نشده چندگانه باعث کاهش ۱۰ تا ۱۵ درصدی سطح کلسترول سرم در طی چند هفته می‌شود. روغن‌های گیاهی (مانند روغن ذرت و آفتاب گردان) و روغن ماهی، حاوی اسیدهای چرب چندگانهٔ اشباع نشده بوده و منابع خوبی برای این چربی‌های کاهندهٔ کلسترول هستند. اسید چرب روغن ماهی که از خانوادهٔ امگا - ۳ است، پیوندهای دوگانهٔ بیشتری نسبت به اسیدهای چرب امگا - ۶ که در روغن‌های نباتی یافت می‌شود، دارد. نتیجهٔ این فرضیه آن است که مکمل‌های غذایی دارای روغن‌های ماهی، ممکن است در برابر آترواسکلروز محافظت نمایند. با این وجود، یک مطالعه متاآنالیز بزرگ اخیر بر روی ۷۹ کارآزمایی بالینی کنترل شدهٔ تصادفی نشان داده که مکمل‌های غذایی حاوی اسیدهای چرب امگا- ۳ یا مصرف روغن ماهی تأثیر اندکی روی بیماری‌های قلبی عروقی دارند و یا اینکه تأثیری ندارند (بیماری‌های ایسکمیک قلب، سکته).

مثال‌های دیگری از تأثیر رژیم غذایی بر بیماری‌ها شامل موارد زیر است:

- محدودکردن مصرف سدیم هیپرتانسیون را کاهش می‌دهد.
- عقیده بر این است که فیبر رژیم غذایی یا مواد شبیه فیبر[1] که باعث افزایش حجم مدفوع می‌شوند، اثر پیشگیری‌کننده در برابر دیورتیکولوز کولون دارند و باعث کاهش خطر سرطان‌های کولورکتال می‌شوند.
- ثابت شده که محدودیت کالری، طول عمر را در حیوانات آزمایشگاهی مثل میمون افزایش می‌دهد. با این حال، میزان محدودیت کالری مورد نیاز برای ایجاد این اثر حفاظتی طول عمر به قدری زیاد است که این سؤال را برای برخی مطرح کرد که آیا چنین عمر طولانی آیا ارزش زیستن دارد یا خیر. علاوه بر این، در حالی که محدود کردن کالری ممکن است در کاهش وزن کوتاه مدت موفقیت‌آمیز باشد ولی در طولانی‌مدت باعث چالش در مورد رژیم غذایی، تصور فرد از بدن خود و مدیریت وزن خواهد شد.

رژیم غذایی و سرطان

از نظر سرطان‌زایی، سه جنبه رژیم غذایی مورد توجه است: ۱) محتوای سرطان‌زاهای برون‌زاد، ۲) مواد سرطان‌زا ممکن است به صورت درون‌زاد از اجزاء رژیم غذایی ساخته شوند و ۳)کمبود عوامل محافظت‌کننده.

- نمونه‌ای از کارسینوژن‌های برونزاد، آفلاتوکسین است که عامل مهمی برای ایجاد کارسینوم هپاتوسلولار در قسمت‌هایی از آسیا و آفریقا معمولاً همراه با ویروس هپاتیت B می‌باشد. تماس با آفلاتوکسین باعث جهش خاصی در کدون ۲۴۹ در ژن *TP53* می‌گردد. بنابراین، در بررسی‌های اپیدمیولوژیک، از این جهش به عنوان نشانهٔ مولکولی تماس با آفلاتوکسین استفاده می‌شود.
- ساخته‌شدن درون‌زاد کارسینوژن‌ها یا پیشبرنده‌های سرطان از عناصر رژیم غذایی، واضحاً به کارسینوم معده مرتبط است. مواجهه با نیتروزآمین‌ها و نیتروزامیدها در ایجاد این تومورها در انسان مؤثر هستند، زیرا نشان داده شده که در حیوانات باعث سرطان معده می‌شوند. این ترکیبات می‌توانند در بدن از نیتریت‌ها و آمین‌ها یا آمیدهای مشتق شده از پروتئین‌های هضم شده، تولید شوند. منشأ نیتریت‌ها شامل نیتریت سدیم اضافه شونده به غذا به عنوان نگهدارنده و نیترات‌ها که در سبزیجات معمولی وجود دارند و در روده توسط فلور باکتریال احیا می‌شوند، می‌باشد. بنابراین احتمال تولید درون‌زاد عوامل کارسینوژن از ترکیبات غذایی وجود دارد که ممکن است بر معده تأثیر بگذارند.
- مصرف زیاد چربی حیوانی همراه با مصرف فیبر کم، در ایجاد سرطان کولون دخیل دانسته شده است. قانع‌کننده‌ترین توضیح برای این ارتباطات، موارد زیر است: دریافت چربی زیاد باعث افزایش سطح اسیدهای صفراوی در روده می‌شود که به نوبهٔ خود باعث تغییر در فلور روده‌ای شده و باعث افزایش رشد باکتری‌های میکروائروفیلیک می‌شود. متابولیت‌های اسیدهای صفراوی تولید شده توسط این باکتری‌ها، ممکن است به عنوان یک کارسینوژن عمل کنند. اثر محافظتی رژیم غذایی دارای فیبر فراوان، ممکن است مربوط به موارد زیر باشد: ۱) افزایش حجم مدفوع و کاهش زمان عبور مواد در روده، که باعث کاهش تماس مخاطی با عوامل آسیب‌رسان می‌شود، و ۲) توانایی برخی از فیبرهای خاص در اتصال به کارسینوژن‌ها و بنابراین ایجاد

1- Roughage

محافظت مخاطی. با این حال، تلاش‌ها جهت اثبات این فرضیه در مطالعات بالینی و تجربی، در کل منجر به نتایج یکسانی نشده است.

- تصور می‌شود که ویتامین‌های C و E و بتاکاروتن و سلنیم، به خاطر ویژگی‌های آنتی‌اکسیدان خود، دارای اثرات ضد سرطان‌زایی هستند. هر چند که تا به امروز مدارک قانع‌کننده‌ای که ثابت کند این آنتی‌اکسیدان‌ها در جلوگیری از سرطان عمل می‌کنند، وجود ندارد. همان طور که قبلاً ذکر شد، اسید رتینوئیک، تمایز اپی‌تلیال را پیش می‌برد و این عقیده وجود دارد که ممکن است متاپلازی سنگفرشی را معکوس کند.

ارتباط بین سطح پایین ویتامین D و سرطان‌های کولون، پروستات و پستان گزارش شده است، ولی هنوز مطالعات زیادی باید صورت گیرند تا نشان دهند که مکمل‌های ویتامین D می‌توانند خطر سرطان را کاهش دهند.

خلاصه

بیماری‌های محیطی و آلودگی محیطی

- بیماری‌های محیطی شرایطی هستند که به علت تماس با عوامل شیمیایی یا فیزیکی در محیط‌های پیرامون، محل کار و محیط‌های شخصی ایجاد می‌شوند.
- نابرابری‌های بهداشتی شامل تفاوت‌هایی در بروز، شیوع، ناخوشی و مرگ و میر بیماری‌ها بین جوامع مختلف می‌باشند.
- نژادهای بیولوژیک در انسان‌های مدرن وجود ندارند ولی نژاد تعریف شده در جامعه و قومیت‌ها نقش مهمی در سلامتی و رفاه انسان دارند.
- مواد شیمیایی برون‌زاد که زنوبیوتیک نیز نامیده می‌شوند از طریق تنفس، بلع و تماس پوستی وارد بدن می‌شوند و می‌توانند از بدن دفع شوند یا در چربی، استخوان، مغز و سایر بافت‌ها تجمع یابند.
- زنوبیوتیک‌ها می‌توانند از طریق یک فرآیند واکنش دو مرحله‌ای با به کارگیری سیستم سیتوکروم P-450 به محصولات غیر سمی یا ترکیبات سمی تبدیل شوند.
- شایع‌ترین آلوده‌کننده‌های هوا، اوزون (که به همراه اکسیدها و ذرات معلق، مه دود را تشکیل می‌دهند)، دی‌اکسید گوگرد، آئروسل‌های اسیدی و ذرات معلق با قطر کمتر از $10\mu m$ می‌باشند.
- CO یکی از آلوده‌کننده‌های هوا و علت مهم مرگ‌های ناشی از حوادث و خودکشی می‌باشد؛ این گاز با تمایل بالایی به هموگلوبین متصل شده و منجر به ایجاد هیپوکسی سیستمیک و سرکوب CNS می‌گردد.

اثرات سمی فلزات سنگین

- سرب، جیوه، آرسنیک و کادمیوم فلزات سنگینی هستند که به صورت شایع باعث اثرات سمی در انسان می‌شوند.
- کودکان بیش از بالغین، سرب خورده شده را جذب می‌کنند؛ منبع اصلی تماس با سرب در کودکان، رنگ‌های حاوی سرب می‌باشد.
- سرب اضافی، منجر به نقایص CNS در کودکان و نوروپاتی محیطی در بالغین می‌شود. سرب زیادی در استخوان‌ها با کلسیم رقابت کرده و با شکل‌گیری مجدد غضروف تداخل می‌نماید؛ هم چنین باعث کم خونی می‌شود.
- منبع اصلی جیوه، ماهی آلوده است. مغز در حال تکامل به شدت به متیل جیوه که در مغز تجمع یافته و کانال‌های یونی را مسدود می‌کند، حساس است.
- مواجهه جنین با مقادیر بالای جیوه در رحم مادر ممکن است باعث فلج مغزی، کری و کوری شود.
- آرسنیک به صورت طبیعی در آب و خاک یافت می‌شود و نیز در بعضی از نگهدارنده‌های چوب و علف‌کش‌ها وجود دارد. آرسنیک اضافی، با فسفریلاسیون اکسیداتیو میتوکندری تداخل کرده و باعث اثرات سمی در مجرای گوارشی، CNS و سیستم قلبی عروقی می‌گردد. تماس طولانی مدت با آرسنیک منجر به پلی‌نوروپاتی، ضایعات پوستی و کارسینوم می‌گردد.
- کادمیوم در باتری‌های نیکل - کادمیوم و کودهای شیمیایی، می‌تواند باعث آلودگی خاک شود. کادمیوم اضافی منجر به بیماری ریوی انسدادی و آسیب کلیوی می‌شود.

اثرات تنباکو بر سلامت

- سیگارکشیدن قابل پیشگیری‌ترین عامل مرگ انسان است.
- دود تنباکو حاوی بیش از ۲۰۰۰۰ جزء است. از میان این اجزاء می‌توان نیکوتین، که عامل اعتیاد به تنباکوست و کارسینوژن‌های قوی مخصوصاً هیدروکربن‌های

آروماتیک چند حلقه‌ای، نیتروزآمین‌ها و آمین‌های آروماتیک را نام برد.

- حدود ۹۰٪ از سرطان‌های ریه در سیگاری‌ها رخ می‌دهد. سیگارکشیدن هم چنین با افزایش خطر سرطان‌های حفرهٔ دهان، حنجره، سرطان‌های مری، معده، مثانه و کلیه و همچنین با بعضی لوسمی‌ها همراهی دارد. ترک سیگار خطر سرطان ریه را کم می‌کند.
- مصرف تنباکوی غیرتدخینی یک عامل مهم سرطان‌های دهان می‌باشد.
- مصرف تنباکو با الکل در چندین برابرکردن خطر سرطان‌های دهان، حنجره و مری تعامل دارد و نیز خطر سرطان ریه ناشی از تماس شغلی با آزبست، اورانیوم و سایر عوامل را افزایش می‌دهد.
- مصرف تنباکو عامل خطر مهمی برای ایجاد آترواسکلروز و انفارکتوس میوکارد، بیماری عروق محیطی و بیماری عروق مغزی می‌باشد. در ریه، علاوه بر سرطان، باعث افزایش استعداد ابتلا به آمفیزم، برونشیت مزمن و بیماری انسدادی مزمن می‌گردد.
- سیگارکشیدن مادر خطر سقط، تولد زودرس و تأخیر رشد داخل رحمی را زیاد می‌کند.

الکل - متابولیسم و اثرات آن بر سلامت

- سوءمصرف حاد الکل، در سطح خونی تقریباً ۲۰۰mg/dL منجر به خواب‌آلودگی می‌شود. گیجی و اغما در سطوح بالاتر ایجاد می‌شوند.
- الکل در کبد به طور عمده به وسیلهٔ الکل دهیدروژناز و به میزان کمتر به وسیلهٔ سیستم سیتوکروم P-450 و کاتالاز به استالدئید اکسیده می‌شود. استالدئید در میتوکندری به استات تبدیل شده و در زنجیرهٔ تنفسی استفاده می‌شود.
- اکسیداسیون الکل به وسیلهٔ الکل دهیدروژناز منجر به تخلیهٔ NAD می‌شود که این امر باعث تجمع چربی در کبد و اسیدوز متابولیک می‌گردد.
- اثرات اصلی مصرف مزمن الکل، عبارتند از: کبد چرب، هپاتیت الکلی و سیروز که منجر به هیپرتانسیون پورت و افزایش خطر ایجاد کارسینوم هپاتوسلولار می‌گردد.
- مصرف مزمن الکل می‌تواند باعث خون‌ریزی از گاستریت و زخم معده، کاردیومیوپاتی الکلی و افزایش خطر پانکراتیت حاد و مزمن گردد.
- مصرف مزمن الکل اغلب با رژیم غذایی ضعیف همراه است که منجر به کمبود ویتامین‌های B مثل فولات و تیامین می‌گردد.
- مصرف مزمن الکل یک عامل خطر عمده برای سرطان‌های حفرهٔ دهان، حنجره و مری می‌باشد. این خطر با سیگارکشیدن یا مصرف تنباکوی غیرتدخینی به صورت همزمان، به میزان زیادی افزایش می‌یابد.

آسیب ناشی از داروها و عوامل غیردرمانی

- عوامل درمانی و عوامل غیردرمانی (سوءمصرف داروها) هر دو به صورت شایع می‌توانند آسیب ناشی از دارو ایجاد کنند.
- عوامل ضد سرطان، تتراسیکلین‌های طولانی اثر و سایر آنتی‌بیوتیک‌ها، هورمون درمانی یائسگی (MHT) و داروهای ضدبارداری خوراکی (OCs)، استامینوفن و آسپیرین داروهایی هستند که شایع‌تر از همه باعث عوارض ناخواسته می‌شوند.
- MHT خطر سرطان‌های اندومتر و پستان را افزایش می‌دهد ولی به نظر نمی‌رسد که در برابر بیماری قلبی ایسکمیک اثر محافظتی داشته باشد. OCها در برابر سرطان‌های اندومتر و تخمدان اثر حفاظتی دارند ولی خطر ترومبوآمبولی و آدنوم‌های کبدی را افزایش می‌دهند.
- مصرف دوزهای بیش از حد استامینوفن می‌تواند منجر به نکروز مرکز لبولی کبد و در نهایت نارسایی کبد گردد. با استفاده زودرس از عواملی که سطح GSH را حفظ می‌کنند می‌توان مسمومیت با آن را محدود کرد. آسپیرین تولید پروستاگلاندین‌ها را متوقف کرده و ممکن است منجر به زخم معده و خون‌ریزی شود.
- سوءمصرف داروها و همچنین مصرف بیش از حد داروها مشکلات بهداشتی عمومی شدیدی ایجاد می‌کنند. داروهایی که به صورت رایجی مورد سؤمصرف قرار می‌گیرند عبارتند از: خواب‌آورهای آرامبخش (باربیتورات‌ها، اتانول)، محرک‌های روانی حرکتی (کوکائین، آمفتامین، اکستازی)، مخدرهای اپیوئیدی (هروئین، متادون، اکسی‌کدون)، توهم‌زاها (LSD، مسکالین) و کانابینوئیدها (ماری‌جوانا، حشیش). آنها اثرات متنوعی روی اعضای مختلف دارند.

آسیب ناشی از پرتوتابی

- پرتوهای یونیزان ممکن است به صورت مستقیم یا غیرمستقیم از طریق ایجاد رادیکال‌های آزاد از آب یا اکسیژن مولکولی باعث آسیب سلول‌ها شوند.
- پرتوهای یونیزان به DNA صدمه می‌زنند؛ بنابراین سلول‌هایی که به سرعت در حال تقسیم هستند از قبیل سلول‌های زایا و آنهایی که در مغز استخوان و مجرای گوارشی هستند نسبت به آسیب ناشی از پرتوتابی بسیار حساس می‌باشند.
- در صورتی که آسیب DNA به صورت مناسبی ترمیم نشود، ممکن است منجر به جهش‌هایی گردد که سلول مبتلا را مستعد تغییر شکل نئوپلاستیک نماید.
- پرتوهای یونیزان ممکن است باعث آسیب عروقی و اسکلروز شده که منجر به نکروز ایسکمیک سلول‌های پارانشیمی و جایگزینی آنها با بافت فیبروز می‌گردد.

بیماری‌های تغذیه‌ای

- سوءتغذیه حاد شدید (SAM) اولیه یک علت شایع مرگ و میر کودکان در کشورهای فقیر می‌باشد. دو سندرم اصلی SAM اولیه، ماراسموس و کواشیورکور می‌باشند. SAM ثانویه در بیماری‌های مزمن و سرطان‌های پیشرفته (در نتیجهٔ کاشکسی) دیده می‌شود.
- کواشیورکور با هیپوآلبومینمی، ادم ژنرالیزه، کبد چرب، تغییرات پوستی و نقایص ایمنی مشخص می‌شود. این بیماری به دلیل رژیم غذایی حاوی مقادیر طبیعی کالری، ولی پروتئین کم ایجاد می‌شود.
- ماراسموس با لاغری در اثر از دست‌دادن تودهٔ عضلانی و چربی همراه با حفظ نسبی آلبومین سرم مشخص می‌شود و به دلیل رژیم غذایی که به شدت فاقد کالری (هم پروتئینی و هم غیر پروتئینی) می‌باشد، ایجاد می‌گردد.
- بی‌اشتهایی عصبی، گرسنگی خود القاشده‌ای است که با آمنوره و تظاهرات مختلف ناشی از سطوح پایین هورمون تیروئیدی مشخص می‌شود. بولیمی (پرخوری عصبی) به صورت افراط در غذاخوردن همراه با استفراغ القاء شده متناوب یا ورزش شدید می‌باشد.
- ویتامین A و D، ویتامین‌های محلول در چربی، با طیف وسیعی از فعالیت‌ها می‌باشند. ویتامین C و اعضای خانوادهٔ ویتامین B، محلول در آب هستند (فهرست اعمال و سندرم‌های کمبود ویتامین‌ها در جدول ۹-۷ آورده شده است).

چاقی

- چاقی یک اختلال تنظیم انرژی است، که خطر تعدادی از وضعیت‌های مهم از قبیل مقاومت به انسولین، دیابت نوع ۲، هیپرتانسیون و هیپرتری‌گلیسیریدمی را افزایش دهد که با ایجاد بیماری شریان کرونری همراهی دارند.
- تنظیم تعادل انرژی دارای سه جزء اصلی می‌باشد: ۱) سیگنال‌های آوران که اغلب به وسیلهٔ انسولین، لپتین، گرلین و PYY ایجاد می‌شود؛ ۲) سیستم مرکزی هیپوتالاموس که سیگنال‌های آوران را تجمیع کرده و سیگنال‌های وابران را به راه می‌اندازد و ۳) سیگنال‌های وابران که تعادل انرژی را کنترل می‌کند.
- لپتین نقشی کلیدی در تعادل انرژی ایفا می‌کند. برون‌ده آن از بافت چربی، براساس فراوانی ذخایر چربی، تنظیم می‌شود. لپتین به گیرنده‌اش در هیپوتالاموس متصل شده و با تحریک نورون‌های POMC/CART و مهار نورون‌های NPY/AgRP دریافت غذا را کاهش می‌دهد.
- چاقی، علاوه بر دیابت و بیماری قلبی عروقی، با افزایش خطر سرطان‌های خاص، بیماری کبد چرب غیرالکلی و سنگ‌های صفراوی ارتباط دارد.

■ تست‌های آزمایشگاهی

تست	مقدار مرجع	پاتوفیزیولوژی / ارتباط بالینی
۲۵ هیدروکسی ویتامین D_2 و D_3 در سرم	۲۰-۵۰ng/mL (بهینه)	وقتی اشعهٔ UVB به اپیدرم می‌رسد ۷- دهیدروکسی کلسترول به پیش‌ویتامین D_3 تبدیل می‌شود که سپس به ویتامین D_3 تبدیل می‌شود (کوله کلسیفرول). در کبد ویتامین D_3 هیدروکسیله شده و به ۲۵ هیدروکسی ویتامین D_3 تبدیل می‌شود و در کلیه نهایتاً به فرم فعال بیولوژیک ۱ و ۲۵ دی‌هیدروکسی ویتامین D_3 تبدیل می‌شود. بررسی‌های آزمایشگاهی اولیه برای وضعیت ویتامین D سطح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D_3 را اندازه‌گیری می‌کنند، نه فرم فعال بیولوژیک. اندازه‌گیری ۱ و ۲۵ دی‌هیدروکسی ویتامین D ممکن است در بیماران کلیوی انجام شود. در کودکان کمبود ویتامین D با راشی‌تیسم و درد/ ضعف عضلانی و تتانی (ناشی از هایپوکلسمی) همراهی دارد. در بزرگسالان مبتلا به کمبود ویتامین D، خطر استئوپروز و شکستگی افزایش می‌یابد.
استامینوفن، پلاسما	۱۰-۲۵μg/mL	استامینوفن در کبد به متابولیت فعال و سمی ان- استیل- پی- بنزو کینون ایمین (NAPQI) تبدیل می‌شود. که بعد با گلوتاتیون کونژوگه می‌شود و در ادرار ترشح می‌شود. وقتی دوزهای بالاتر از دوز درمانی خورده شود، گلوتاتیون کمبود پیدا می‌کند و سطوح بالای NAPQI باعث اختلال عملکرد میتوکندری و آسیب کبدی می‌شود. از ان- استیل سیستئین در درمان مصرف بیش از حد استامینوفن استفاده می‌شود و این ماده مثل یک ترکیب گلوتاتیون عمل می‌کند و مستقیماً به NAPQI متصل می‌شود. در ایالات متحده مسمومیت با استامینوفن حدود ۵۰٪ موارد نارسایی حاد کبدی را ایجاد می‌کند.
آرسنیک، مو/ خون	خون <۱۳ng/mL مو <۱μg/g	آرسنیک سریعاً از گردش خون خارج می‌شود بنابراین سطوح خونی فقط در موارد مسمومیت حاد مفید است. در مواجهه مزمن، آرسنیک در مو تجمع می‌یابد و قابل اندازه‌گیری است. مسمومیت حاد با آرسنیک با آریتمی و علائم غیراختصاصی گوارشی (مثل اسهال- تهوع) تظاهر می‌یابد. مواجهه مزمن منجر به هایپرکراتوز، نوروپاتی محیطی، نارسایی کلیوی، کم‌خونی، اختلال عملکرد کبد یا آریتمی قلبی می‌شود و با افزایش خطر سرطان‌های مثانه، کبد، پوست و ریه همراه است.
کادمیوم، خون/ ادرار	کراتینین ۳μgr/g> ادرار ۴/۹μg/L> خون	کادمیوم به پروتئین‌های سرم متصل و به طور اولیه در کبد و توبولهای پروگزیمال کلیه تجمع می‌یابد. مواجهه بیش از حد با کادمیوم می‌تواند منجر به ۱) بیماری‌های انسدادی ریه ثانویه به نکروز سلولهای پوششی آلوئولار، ۲) آسیب توبول‌های کلیوی و ۳) اختلالات اسکلتی (استئوپروز، استئومالاسی) ناشی از دفع کلسیم شود. مکانیسم مسمومیت با کادمیوم ناشناخته است و تصور می‌شود با دخالت گونه‌های واکنشی اکسیژن همراه باشد. منابع شایع تماس با کادمیوم شامل دود سیگار، تماس شغلی (ذوب فلزات، تولید باتری‌های نیکل- کادمیوم) و بعضی غذاها می‌باشند.

تست	مقدار مرجع	پاتوفیزیولوژی / ارتباط بالینی
اتانول، خون	سطح سمی قانونی در بیشتر ایالات متحده >۸۰mg/dL (٪۰/۰۸) سطح کشنده بالقوه ≥۴۰۰mg/dL (٪۰/۴)	اتانول در کبد متابولیزه می‌شود که به طور اولیه از طریق یک مسیر اکسیداتیو که الکل دهیدروژناز اتانول را به استالدئید تبدیل می‌کند انجام می‌شود. استالدئید توسط آلدئید دهیدروژناز به استیک اسید متابولیزه می‌شود. با افزایش سطح الکل خون یا مصرف مزمن الکل، متابولیسم سیتوکروم P450 خصوصاً ایزوفرم CYP2E1 میکروزومی به طور چشمگیری افزایش می‌یابد. سطح CYP2E1 با مصرف مزمن الکل افزایش می‌یابد که با افزایش تحمل به الکل همراهی دارد. عدم تغییر در رفتار در شرایط سطوح بالای الکل در خون در مصرف مزمن الکل دیده می‌شود.
سرب، خون وریدی	کودکان <۳/۵μg/dL (توضیح دیده شود) بزرگسالان <۷۰μg/dL (شغلی)	بیشترین مقدار سرب در دستگاه گوارش جذب می‌شود و در سرتاسر بدن خصوصاً دندان‌ها و استخوان‌های در حال رشد منتشر می‌شود. بزرگسالان حدود ۱۵٪ سرب دریافت شده را جذب می‌کنند، ولی کودکان تا ۵۰٪ سرب دریافتی را جذب می‌کنند. خصوصاً اگر کمبود تغذیه‌ای همزمان وجود داشته باشد. سرب پیوندهای کوالانت با گروه سولفیدریل پروتئین سیستئین ایجاد می‌کند که منجر به سمیت کلیوی می‌شود. سرب بیوسنتز هم را کاهش می‌دهد و به عنوان یک سم برای میتوکندری عمل می‌کند. سطح ایمن برای سرب خون در کودکان تعیین نشده است. در سطوح بالای ۳/۵μg/dL، CDC تعدادی توصیه ارائه کرده است: درمان با شلاتور ممکن است در سطوح بالاتر از ۴۵μg/dL در کودکان تجویز شود. سطح سرب خون در افراد با تماس شغلی به صورت دوره‌ای پایش می‌شود تا مطابق با استانداردهای تعریف شده فدرال باشد.
جیوه، خون	<۱۰ng/mL خون	جیوه به طور اولیه در دستگاه گوارش جذب می‌شود و می‌تواند به گروه سولفیدریل پروتئین‌ها متصل شود. جیوه چربی‌دوست است و می‌تواند از جفت عبور کند و در بافت‌های غنی از لیپید مثل دستگاه عصبی مرکزی تجمع می‌یابد. چون جیوه توسط کلیه دفع می‌شود می‌تواند آسیب کلیوی ایجاد کند. جیوه عملکرد حسی، حرکتی، شناختی و رفتاری مغز را مختل می‌کند. مسمومیت حاد با نکروز توبولی کلیه و الیگوری یا آنوری همراه است. تماس با جیوه در رحم می‌تواند منجر به آسیب شدید CNS، فلج مغزی، و کوری شود. استفراغ و درد شکم ممکن است بعد از مصرف حاد ایجاد شود. علائم شدید و سطح بالای جیوه در خون ممکن است نیاز به درمان با شلاتور داشته باشد.
سالیسیلات، سرم	<۳۰mg/dL: درمانی	آسپیرین نیمه عمر کوتاهی دارد (۱۵ دقیقه) و سریعاً به سالیسیلات متابولیزه می‌شود. در صورت مصرف بیش از حد آسپیرین تحریک بصل‌النخاع منجر به هایپرونتیلاسیون زودرس، آلکالوز تنفسی، تهوع و استفراغ می‌شود. به دنبال آن اختلال در متابولیسم سلولی (فسفریلاسیون اکسیداتیو) و اسیدوز متابولیک رخ می‌دهد. سطح سالیسیلات سرم ۵۰mg/dL یا بیشتر سمی است.

واژه‌یاب

آ

آئروسل‌های اسیدی، ۳۸۹
آئروسل‌های زیستی، ۳۹۱
آپلازی، ۱۸۲
آدنوکارسینوم، ۳۰۶
آدنوم، ۳۰۵
آراکنوداکتیلی، ۱۴۷
آزبست، ۳۹۸
آژانس حفاظت محیطی (EPA)، ۳۸۹
آژنزی، ۱۸۲
آسپیراسیون توسط سوزن ظریف، ۳۷۰
آسپیرین، ۴۰۶
آسیب حرارتی، ۴۱۱
آکانتوزیس نیگریکانس، ۳۶۹
آلدوسترونیسم ثانویه، ۱۰۰
آلودگی هوا، ۳۸۸
آلودگی هوا در محیط‌های سربسته، ۳۹۱
آلودگی هوای بیرون، ۳۸۹
آمبولی، ۱۱۵
آمبولی چربی، ۱۲۰
آمبولی ریوی، ۱۱۹
آمبولی زینی شکل، ۱۱۹
آمبولی کلسترولی، ۱۱۸
آمبولی گازی، ۱۲۱
آمبولی مایع آمنیوتیک، ۱۲۰
آمبولی متناقض، ۱۱۹
آمبولی هوا، ۱۲۱
آمنوره، ۴۲۲
آمین‌های آروماتیک، ۳۵۸
آمین‌های وازواکتیو، ۲۳۳
آنازارک، ۹۸
آنافیلاکسی سیستمیک، ۲۳۶
آنالیز ژنتیکی قبل از تولد، ۲۰۴
آنتی‌بادی‌ها، ۲۲۹
آنتی‌بادی‌هایی، ۲۲۸
آنتی‌ژن اختصاصی پروستات (PSA)، ۳۷۰
آنزیم ۳ - هیدروکسی ۳ - متیل گلوتاریل (3-HMG) کوآنزیم A ردوکتاز، ۱۴۹
آنوپلوئیدی، ۱۶۶
آنوریسم، ۱۱۲

الف

اپسونیزاسیون، ۲۳۶
اتصال مرکزی یا رابرتسونی، ۱۶۸
احتقان، ۹۸
احتقان حاد ریوی، ۹۸
احتقان حاد کبدی، ۹۸
احتقان مزمن ریوی، ۹۸
اختلالات اتوزومی غالب، ۱۴۵
اختلالات افزایش حساسیت با واسطه آنتی‌بادی (نوع II)، ۲۳۱، ۲۳۶
اختلالات افزایش حساسیت، با واسطه سلول T (نوع IV)، ۲۳۱
اختلالات با واسطهٔ کمپلکس ایمنی (افزایش حساسیت نوع III)، ۲۳۱
اختلالات خونریزی‌دهنده، ۱۰۳
اختلالات سیتوژنتیک، ۱۶۶، ۱۷۲
اختلالات کروموزومی، ۱۶۶
ادم زیر جلدی، ۱۰۲
ادم گوده‌گذار، ۱۰۲
ادم مغزی، ۱۰۲
اریتروبلاستوز جنینی، ۱۹۴
از هم جداشدن زخم‌ها، ۹۱
استئاتوز کبدی، ۴۰۲
استئومالاسی، ۴۲۶، ۴۲۹
استامینوفن، ۴۰۵
استنشاق غیرفعال تنباکو، ۳۹۸
اسکلرودرمی، ۲۵۸
اسکلروز سیستمیک، ۲۵۸
اسکوروی، ۴۳۰
اسید آسکوربیک، ۴۳۰
اسیدوز لاکتیک، ۱۲۸
افزایش انعقادپذیری، ۱۱۳
افزایش حساسیت فوری (نوع I)، ۲۳۱
افلاتوکسین B1، ۳۵۹
اگزودا، ۹۹
التهاب گرانولومی، ۷۹
الکل، ۱۸۴، ۴۰۱
الکلیسم، ۴۱۹
الیگوهیدرآمنیوس، ۱۸۱
امبریوپاتی سرخجه‌ای، ۱۸۳
انتروکولیت نکروزان، ۱۸۹
انتروکولیت نکروزان (NEC)، ۱۸۹
اندوتلین، ۱۰۴
اندوکاردیت ترومبوتیک غیر باکتریایی، ۱۱۶
اندوکاردیت لیمبن ساکس، ۱۱۶
انفارکتوس‌های عفونی، ۱۲۲
انفارکت‌های سفید، ۱۲۲
انفارکت‌های قرمز، ۱۲۲
انکوژن MYCN، ۲۰۰
انکولوژی، ۳۰۴
انولاز اختصاصی نورون، ۲۰۰
اوزون، ۳۸۹
ایجاد اسکار، ۸۲
ایزوکروموزوم‌ها، ۱۶۸
ایلئوس مکونیوم، ۱۵۴

ایمنی تطابقی، ۲۱۵
ایمنی ذاتی، ۲۱۴
ایمنی سلولی، ۲۱۷
ایمنی هومورال، ۲۱۷
ایمونوهیستوشیمی، ۳۷۰

ب

بازسازی، ۸۲
باندینگ G، ۱۶۶
بتاکاروتن، ۴۲۳
بدشکلی‌ها، ۱۸۱
برجستگی در پیشانی، ۴۳۰
بروز متغیر، ۱۴۵
بریدگی، ۴۱۱
بریلیوم، ۳۹۸
بقایای نفروژنی، ۲۰۳
بلوغ میل اتصالی، ۲۲۹
بولیمی، ۴۲۲
بی‌اشتهایی عصبی، ۴۲۲
بیماری افت فشار، ۱۲۱
بیماری پمپه، ۱۶۵
بیماری تی – ساکس، ۱۵۸
بیماری شریان کرونری، ۴۳۷
بیماری غشای هیالن، ۱۸۷
بیماری فون‌ژیرکه، ۱۶۴
بیماری کبد چرب غیرالکلی، ۴۳۸
بیماری کیسان، ۱۲۱
بیماری گوشه، ۱۶۱
بیماری مک‌آردل، ۱۶۵
بیماری نیمن‌پیک، نوع A و B، ۱۶۰
بیماری‌های اتوزومی مغلوب، ۱۴۵
بیماری‌های با واسطه آنتی‌بادی، ۲۳۶
بیماری‌های تغذیه‌ای، ۴۱۸
بیماری‌های ذخیره‌ای لیزوزومی، ۱۵۷
بیماری‌های کودکان، ۱۷۹
بیماری‌های محیطی، ۳۸۴
بیماری‌های ناشی از تماس‌های شغلی، ۳۹۶
بیماری همولیتیک با واسطه آنتی‌بادی در نوزادان، ۱۹۲
بیوپسی، ۳۶۸

پ

پاپیلوم‌ها، ۳۰۵
پرخونی، ۹۸
پروتئین متصل شونده به ویتامین D، ۴۲۶
پروتئین واکنش‌دهنده C (CRP)، ۸۱
پروتئین‌های فعال‌کننده GTPase، ۳۲۷
پروستاگلندین D2، ۲۳۴
پلی‌پلوئیدی، ۱۶۶
پلی‌سیتمی، ۱۱۲
پنوماتوز روده‌ای، ۱۸۹
پنوموکونیوز، ۳۹۷
پیش‌برنده‌ها، ۳۶۰

ت

تالیدومید، ۱۸۳
تبدیل اپی‌تلیوم به مزانشیم (EMT)، ۳۵۱
تبدیل 25-OH-D به ۲۵ و ۱ دی‌هیدروکسی ویتامین D، ۴۲۶
تحمل خودی، ۲۳۰
تراتوم‌های ساکروکوکسیژئال، ۱۹۷
ترانسودا، ۹۹
ترومبوآمبولی، ۱۱۸
ترومبوز، ۱۰۴
ترومبوزهای جداری، ۱۱۵
ترومبوزهای وریدی، ۱۱۶
ترومبوس، ۱۰۴
ترومبوسیتوپنی، ۱۰۳
ترومبوسیتوپنی القا شده توسط هپارین (HIT)، ۱۱۴
ترومبوفلبیت مهاجر، ۱۱۸
تریزومی ۲۱ (سندرم داون)، ۱۶۹
تصادفات وسایل نقلیه، ۴۱۱
تغییرات چربی، ۴۰۲
تقلید مولکولی، ۲۴۸
تماس‌های صنعتی و کشاورزی، ۳۹۶
تنباکوهای بدون دود، ۳۹۸
تنگی دریچهٔ میترال، ۱۱۲
توکسیکولوژی، ۳۸۸
تومور، ۳۰۴
تومور ویلمز، ۲۰۱
تومورهای مختلط، ۳۰۶

ج

جابجایی، ۱۶۷
جداشدگی آئورت، ۱۴۷
جهش، ۱۴۲
جهش‌های تکرار سه نوکلئوتید، ۱۴۲
جهش‌های نقطه‌ای، ۱۴۲
جهش‌های همراه با تغییر چهارچوب، ۱۴۲
جهش‌های missense، ۱۴۲
جیوه، ۳۹۴

ح

حالت پیش لخته‌ای (پروترومبوتیک)، ۱۱۴
حذف، ۱۶۸
حلال‌های آلی، ۳۹۶

خ

خستگی ناشی از حرارت، ۴۱۳
خشکی ملتحمه، ۴۲۵
خطر نسبی، ۲۴۷
خطوط زان، ۱۱۵
خمیدگی، ۱۲۱
خودایمنی، ۲۳۰

د

دلتا ۹ – تتراهیدروکانبینول (THC)، ۴۱۰
دیابت، ۱۸۴
دی‌اکسید گوگرد، ۳۸۹
دیس‌پلازی برونشی – ریوی، ۱۸۸
دی‌کلرو دی‌فنیل تری‌کلرواتان، ۳۹۶

ذ

ذرات آلفا، ۴۱۴
ذرات بتا، ۴۱۴

ر

رادون، ۳۹۱
رتروویروس‌های انکوژن، ۳۶۱
رتینوبلاستوم، ۲۰۱
رتینول، ۴۲۳
رژیم غذایی، ۴۳۸
ریکتز، ۴۲۶

ز

زخم برشی، ۴۱۱
زخم سوراخ شدگی، ۴۱۱
زنوبیوتیک، ۳۸۸

ژ

ژن چاقی، ۴۳۴
ژن‌های بتا - کاتنین، ۳۴۷
ژن‌های مؤثر در ترمیم ناهمخوانی DNA، ۳۵۵
ژن FBN1، ۱۴۶

س

سارکوم، ۳۰۵
سالیسیلیسم، ۴۰۶
سانتی‌گری (cGy)، ۴۱۴
ساییدگی، ۴۱۱
سپسیس، ۸۲
سرب، ۳۹۲
سلول‌های خاطره‌ای، ۲۳۰
سلول‌های غول‌آسا، ۸۰
سلول‌های گانگلیونی، ۲۰۰
سلول‌های گوشه، ۱۶۲
سلول‌های NK، ۲۲۲
سم، ۳۸۸
سم‌زدایی، ۳۸۸
سندرم X شکننده، ۱۷۵
سندرم انجلمن، ۱۷۸
سندرم بکویت - ویدمن (BWS)، ۲۰۲
سندرم ترنر، ۱۷۳
سندرم دنیس - دراش (DDS)، ۲۰۱
سندرم زجر تنفسی (RDS)، ۱۸۷
سندرم کارسینوم کولون غیرپولیپوزی وراثتی (HNPCC)، ۳۵۵
سندرم کلاین فلتر، ۱۷۲
سندرم مارفان، ۱۴۶
سندرم مالفورماسیون، ۱۸۲
سندرم ورنیکه - کورساکوف، ۴۰۳
سندرم ولوکاردیوفاسیال، ۱۷۱
سندرم هانتر، ۱۶۳
سندرم‌های اهلرز - دانلوس (EDSs)، ۱۴۷
سندرم‌های پارانئوپلاستیک، ۳۶۷
سندرم‌های هیپرویسکوزیته، ۱۱۲
سندرم WAGR، ۲۰۱
سوپر آنتی‌ژن، ۱۲۷
سوختگی با ضخامت کامل، ۴۱۲
سوختگی با ضخامت ناکامل، ۴۱۲
سودوروزت‌های هومر - رایت، ۲۰۰
سورفاکتانت، ۱۸۷
سوءتغذیه، ۴۱۸
سیانوز، ۹۸
سیست آدنوماها، ۳۰۵
سیستم سیتوکروم P-450، ۳۸۸
سیگارکشیدن، ۳۹۸
سیگارکشیدن دست دوم، ۳۹۸
سیورت (Sv)، ۴۱۴

ش

شب کوری، ۴۲۵
شروع‌کننده، ۳۶۰
شناسایی بیماری باقی‌ماندهٔ مختصر، ۳۷۲
شوک آنافیلاکتیک، ۲۳۶
شوک سپتیک، ۸۲، ۱۲۴
شوک کاردیوژنیک، ۱۲۴
شوک هموراژیک (هیپوولمیک)، ۱۰۳
شوک هیپوولمیک، ۱۲۴
شیفت به سمت چپ، ۸۱

ص

صدمات الکتریکی، ۴۱۳

ظ

ظرفیت تکثیری، ۳۴۴

ع

عفونت‌های بالارونده از طریق گردن رحم، ۱۸۵
عفونت‌های حوالی تولد، ۱۸۵
عفونت‌های منتقله از راه جفت، ۱۸۵

ف

فاکتور رشد مشتق از پلاکت (PDGF)، ۱۰۵
فاکتورهای کموتاکتیک، ۲۳۳
فاگوسیتوز، ۵۶، ۲۳۶
فرضیهٔ لیون، ۱۷۲
فلزات سنگین، ۳۹۱
فلوسیتومتری، ۳۷۰
فنیل‌آلانین هیدروکسیلاز، ۱۵۶
فنیل‌کتونوری، ۱۵۵
فیبروپلازی خلف عدسی، ۱۸۸
فیبروز کیستیک، ۱۵۱
فیلاریازیس، ۱۰۱

ق

قدرت نفوذ کاهش یافته، ۱۴۵

ک

کادمیوم، ۳۹۵
کاردیومیوپاتی الکلی، ۴۰۳
کارسینوژن‌ها، ۳۵۸
کارسینوم با تمایز کم یا تمایز نیافته، ۳۰۶
کارسینوم برونکوژنیک، ۳۱۴
کارسینوم درجا، ۳۱۰
کارسینوم سلول سنگفرشی، ۳۰۶
کاروتنوئیدها، ۴۲۳
کاشته‌شدن، ۳۱۲
کبد جوز هندی، ۹۸
کراتومالاسی، ۴۲۵
کرامپ‌های حرارتی، ۴۱۲
کرانیوتابس، ۴۳۰
کرن‌ایکتروس، ۱۹۵
کروموزوم حلقوی، ۱۶۹
کلروفورم، ۳۹۶
کلرید وینیل، ۳۹۷
کله‌لیتیاز، ۴۳۸
کمانی‌شدن پاها، ۴۳۰
کمبود زیر واحد آلفا هگزوز آمینیداز، ۱۵۸
کمپلکس آنتی‌ژن - آنتی‌بادی (ایمنی)، ۲۳۸
کواشیورکور، ۴۲۰
کوچک برای سن حاملگی (SGA)، ۱۸۶
کوریستوم، ۱۹۶
کوفتگی، ۴۱۱
کهیر، ۲۳۶

گ

گالاکتوزمی، ۱۵۷
گانگلیوزیدوز GM2، ۱۵۸
گانگلیونوروبلاستوم، ۲۰۰
گانگلیونوروم، ۲۰۰
گرانول‌های متراکم، ۱۰۵
گرانول‌های a، ۱۰۵
گرمازدگی، ۴۱۳
گره لنفاوی نگهبان، ۳۱۳
گری (Gy)، ۴۱۴
گزرودرما پیگمنتوزوم، ۳۵۶
گزروفتالمی، ۴۲۵
گسترش لنفاوی، ۳۱۳
گستره سیتولوژیک (پاپانیکولا)، ۳۷۰
گسیختگی‌ها، ۱۸۱
گلومرولونفریت بعد از عفونت استرپتوکوکی، ۱۰۱
گلیکوژنوز نوع I، ۱۶۴
گونه‌های واکنش‌دهنده اکسیژن (ROS)، ۳۸۸

ل

لپتین، ۴۳۴
لکوپتی، ۸۱
لکوترین C4 و D4، ۲۳۴
لکوسیتوز، ۸۱
لکه‌های بیتوت، ۴۲۵
لنف ادم، ۱۰۱
لنفانژیوم‌ها، ۱۹۶
لنفوسیتوز، ۸۱
لنفوسیت‌های B، ۲۲۱
لنفوسیت‌های T، ۲۱۷
لنفوم بورکیت، ۳۶۳
لوپوس اریتماتوز سیستمیک (SLE)، ۲۴۹
لوردوز کمری، ۴۳۰
لیسرژیک اسید دی‌اتیل آمید، ۴۱۰
لیونیزاسیون کروموزوم X، ۱۷۲

م

ماراسموس، ۴۲۰
ماری‌جوانا، ۴۱۰
ماری لیون، ۱۷۲
ماست‌سل‌ها، ۲۳۲
ماکروارکیدیسم، ۱۷۵
متابولیت‌های سمی، ۳۸۸
متاپلازی سنگفرشی، ۴۲۵
متاستاز، ۳۱۲
متاستاز جهشی، ۳۱۳
مجموعهٔ آنتی‌ژن لکوسیت انسانی (HLA)، ۲۲۰
محرک‌های کمکی، ۷۸
محیط، ۳۸۴
محیط شخصی، ۳۸۴
مرگ گهواره‌ای، ۱۹۰
مصرف دوزهای بالای استامینوفن، ۴۰۶
معادلهٔ انرژی، ۴۳۴
معکوس‌شدن‌ها، ۱۶۸
مقاومت به انسولین، ۴۳۷
مواد شیمیایی، ۳۸۸
موزائیسم، ۱۶۷
موکوپلی‌ساکاریدوزها، ۱۶۲
مونوکسیدکربن (CO)، ۳۹۰
میزان سدیمانتاسیون اریتروسیتی (ESR)، ۸۲

ن

نئوپلازی، ۳۰۴
ناپایداری میکروساتلیت (MSI)، ۳۵۶
نارسی، ۱۸۵
ناسازگاری ABO، ۱۹۴
ناسازگاری Rh، ۱۹۲
ناودان هاریسون، ۴۳۰
ناهنجاری‌های مادرزادی، ۱۸۰
نشانگرهای تومور، ۳۷۱
نفروبلاستوم، ۲۰۱
نفروپاتی آنالژزیک، ۴۰۶
نقش‌پذیری پدری، ۱۷۸
نقش‌پذیری ژنومی، ۱۷۸
نقش‌پذیری مادری، ۱۷۸
نکروز انعقادی ایسکمیک، ۱۲۲
نوارهای آمنیونی، ۱۸۱
نوتروفیلی، ۸۱
نوروبلاستوم، ۱۹۸
نیترات‌ها، ۴۳۹
نیتروزآمین‌ها، ۴۳۹
نیتروزامیدها، ۴۳۹
نیتریت‌ها، ۴۳۹
نیکوتین، ۳۹۸
نیکوتین آمید آدنین دی‌نوکلئوتید (NAD+)، ۴۰۲

و

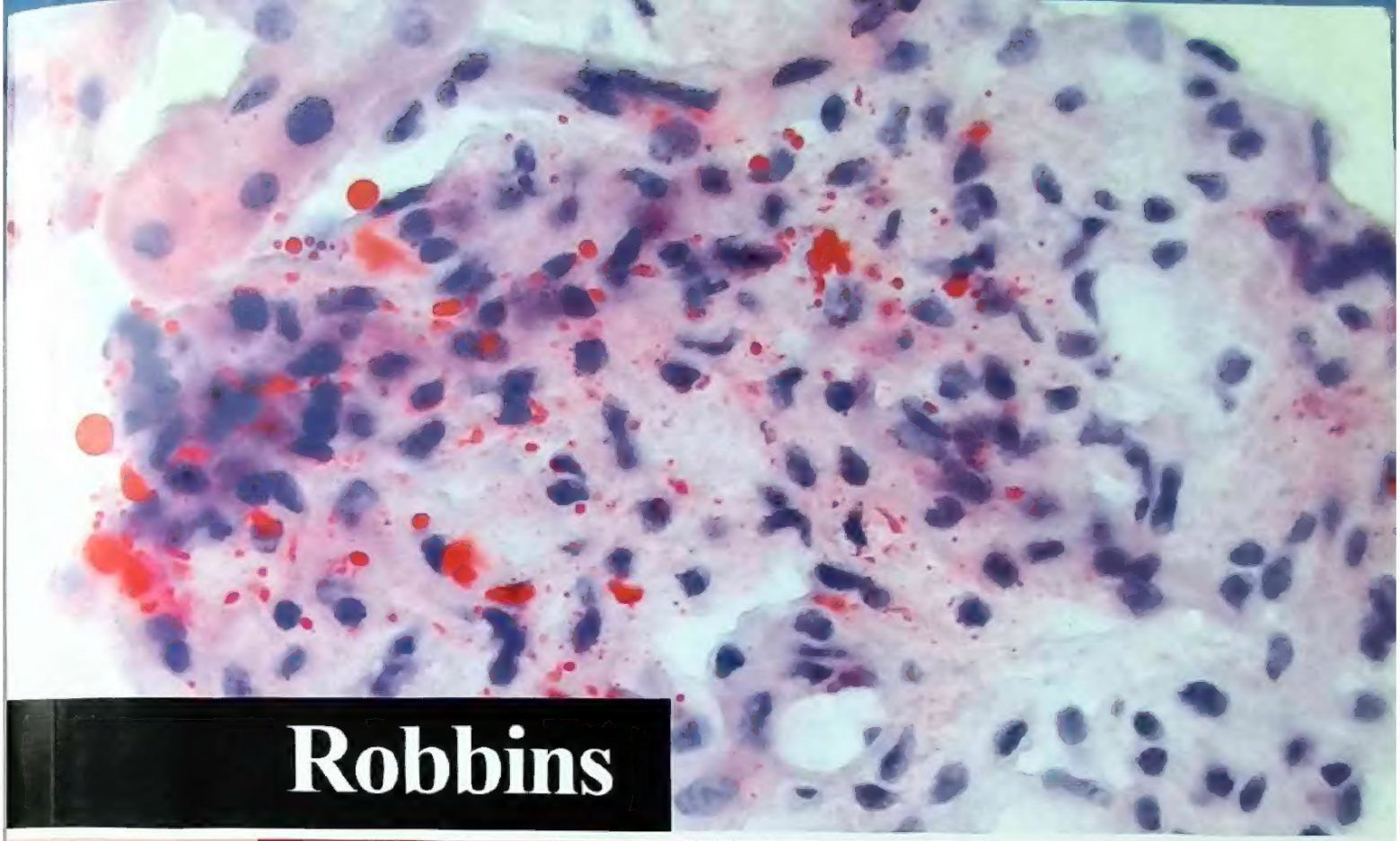
واسطه‌های لیپیدی، ۲۳۴
واسکولیت، ۱۰۳
واکنش آرتوس، ۲۴۰
واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز (PCR)، ۳۷۱
واکنش‌های فاز حاد، ۸۱
واکنش‌های ناخواسته دارویی (ADRs)، ۴۰۳
وژتاسیون، ۱۱۶
ویروس اپشتین بار، ۳۶۳
ویروس پاپیلوم انسانی، ۳۶۲

هـ

هامارتوم، ۱۹۶
هتروتوپی، ۱۹۶
هروئین، ۴۰۸
E – کادهرین، ۳۴۷
هماتوم، ۱۰۳
همارتروز، ۱۰۳
هموپریتوئن، ۱۰۳
هموپریکارد، ۱۰۳
هموتوراکس، ۱۰۳
هولوپروزنسفالی، ۱۸۲
هیبریدسازی درجای فلورسانس، ۲۰۵
هیپرترمی، ۴۱۲
هیپرکراتینیزاسیون اپیدرم، ۴۲۵
هیپرکلسترولمی خانوادگی، ۱۴۸
هیپرویتامینوز A، ۴۲۵
هیپوپلازی، ۱۸۲
هیپوترمی، ۴۱۳
هیدروپس جنینی، ۱۹۲
هیدروپس جنینی با علل ایمنی، ۱۹۲
هیدروپس غیرایمنی، ۱۹۴
هیدروکربن‌های پلی‌سیکلیک، ۳۹۶
هیگروم سیستیک، ۱۹۲
هیگروم کیستی، ۱۹۴

ی

یوپلوئید، ۱۶۶



Robbins

BASIC PATHOLOGY

KUMAR
ABBAS
ASTER

ELEVENTH EDITION

ISBN:978-622-273-197-7
9 786222 731977 >